

INTERPRETATIE VAN INDICATOR - VERDUNNINGSCURVEN  
MET BEHULP VAN EEN RANDOM WALK MODEL

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE  
GENEESKUNDE  
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM  
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS  
PROF. DR. J. SPERNA WEILAND  
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.  
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN OP  
WOENSDAG 7 MEI 1980 DES NAMIDDAGS  
TE 4.15 UUR

DOOR

JOHANNES MARINUS BOGAARD  
GEBOREN TE 's-GRAVENHAGE.

PROMOTOR : PROF. DR. A. VERSPRILLE  
CO-REFERENTEN: PROF. DR. IR. J.E.W. BENEKEN  
PROF. DR. G. VAN DEN BRINK

Aan de nagedachtenis van mijn ouders

Aan Tineke

Aan Arjan, Hans en Jeroen



## I N H O U D

blz.

### LIJST VAN AFKORTINGEN

### HOOFDSTUK I

#### INLEIDING

1.1. Probleemstelling	1
1.2. De indicator-dilutiemethode	2
1.3. Karakterisering van de indicator-dilutiecurve	6
1.4. Modellen voor de interpretatie van indicator-dilutiecurven	
1.4.1. De compartimentele benadering en de semilogarithmische extrapolatiemethode	9
1.4.2. Empirische benaderingen	14
1.4.2.1. De gammafunctie	15
1.4.2.2. De logaritmisch normale (lognormale) verdeling	16
1.4.3. Benadering van de indicator-dilutiemethode, gebaseerd op dispersie van indicator in een stromend medium	17
1.4.3.1. De eerstepassagetijden (EPT) verdeling: definitie van het Peclet getal	19
1.4.3.2. De local density random walk (LDRW) verdeling of diffusie met drift verdeling	20
1.5. Doelstelling en opzet van het onderzoek	22

### HOOFDSTUK II

#### DE AANPASSING VAN INDICATOR-DILUTIECURVEN

##### AAN DE ONGENORMEERDE LDRW VERDELING

2.1. Definitie van de aan te passen functieparameters	26
2.2. Belang van $T_0$ als parameter	27
2.3. De kleinste kwadraten aanpassing; principe van de Gauss-Newton methode	29

	blz.
2.4. Bepaling van de startwaarden voor de kleinste kwadraten aanpassing	31
2.5. De analyseprocedure voor de aanpassing	36

### HOOFDSTUK III

#### DE PRIMAIRE CURVE

Vergelijking van de local density random walk aanpassing en de semilogarithmische extrapolatiemethode	
3.1. Nauwkeurigheid van de interpretatie bij gebruik van verschillende modellen (literatuurgegevens)	37
3.2. Methoden ter correctie voor de recirculatie-invloed	
3.2.1. Benaderingsmethoden	39
3.2.2. Toepassing van het convolutieprincipe	41
3.3. Doelstelling voor de metingen	44
3.4. Generering, selectie en bewerking van modelcurven in het open systeem	
3.4.1. Het circulatiemodel	45
3.4.2. Het monsternamen en meetsysteem	47
3.4.3. Selectie van de modelcurven	48
3.4.4. Bewerking van de modelcurven	48
3.4.5. Resultaten	51
3.5. Kwantitatieve beoordeling van de semilogarithmische extrapolatie van curven met een grote aanpassingsnauwkeurigheid aan het LDRW model	
3.5.1. Doel van de analyse	53
3.5.2. Semilogarithmische bewerking van ongenormeerde local density random walk verdeling	53
3.5.3. Resultaten	54
3.6. Discussie en conclusies	55

## HOOFDSTUK IV

## DE INVLOED VAN RUIS

4.1. Inleiding	59
4.2. Superpositie van ruis op modelcurven	62
4.3. Resultaten	66
4.4. Discussie en conclusies	69

## HOOFDSTUK V

DE KEUZE VAN DE TIJDVARIABELE BIJ DE BEREKENING VAN  
DISTRIBUTIEVOLUMINA UIT INDICATOR-VERDUNNINGSCURVEN:  
AFHANKELIJKHEID VAN DE KEUZE VAN HET GEBRUIKTE MODEL

5.1. Inleiding	72
5.2. Bepaling van volumina in een netwerk van passagebuizen	74
5.3. Bepaling van distributievolumina op grond van random walk en diffusie met drift modellen	77
5.4. De nauwkeurigheid van volumemetingen, gebaseerd op de gemiddelde looptijd (literatuurgegevens)	78
5.5. Distributievolumina in systemen met meer dan één fase	80
5.6. Bepaling van oppervlak en gemiddelde looptijd met een EPT en een LDRW verdeling	
5.6.1. Selectie en bewerking van de curven	86
5.6.2. Resultaten	88
5.7. Toepassing van de gemiddelde looptijd bij bepaling van distributievolumina na aanpassing van curven aan het LDRW model; discussie en conclusies	91

## HOOFDSTUK VI

DE DUBBELE INDICATOR-DILUTIEMETHODE VOOR BEPA-  
LING VAN HET EXTRAVASCULAIR LONGWATER; VERGELIJK-  
ING VAN DE LDRW BENADERING EN DE SLE METHODE

6.1. Inleiding	96
----------------	----

	blz.
6.2. De dubbele indicator-dilutiemethode	
6.2.1. Principe van de meting en gebruikte methodiek	98
6.2.2. Bewerking der curven	101
6.3. Resultaten	101
6.4. Discussie en conclusies	102

## HOOFDSTUK VII

### TOEPASSING VAN HET LOCAL DENSITY RANDOM WALK MODEL BIJ DUBBELE INDICATOR-DILUTIECURVEN; FY- SIOLOGISCHE INTERPRETATIE VAN DE $\lambda$ PARAMETER

7.1. Inleiding	112
7.2. De kritische druk ( $P_{kr}$ ) als maat voor de diagnose van longoedeem	114
7.3. Vergelijking van de $\lambda$ parameters van de diffunderende en intravasculaire indicator; experimentele resultaten	115
7.4. Modellen voor indicatortransport in een intra- en extravasculaire fase	
7.4.1. Het model van Aris	117
7.4.2. De toepassing van het random walk model bij een Kroghcylinder	121
7.4.3. Het model van Perl en Chinard	122
7.4.4. Invloed van de randvoorwaarden bij de oplossing van de diffusie met drift functie voor een ca- pillair uitwisselingssegment	124
7.4.5. De toelaatbaarheid van het LDRW model voor de aanpassing van indicator-dilutiecurven over een capillair uitwisselingssegment; discussie en con- clusies	125
7.5. Het Peclet getal bij laminaire stroming in een buis (Taylor diffusie)	127
7.6. Het Peclet getal bij turbulente stroming in een buis	128



	blz.
7.7. Het Peclet getal bij een diffunderende en een intra- vasculaire indicator; discussie en conclusies	129

## HOOFDSTUK VIII

BEPALING VAN SHUNTS IN DE CIRCULATIE MET BEHULP VAN INDICATOR-DILUTIE METINGEN	
8.1. Inleiding	132
8.2. Theoretische beschouwingen	
8.2.1. De schatting van de shuntgrootte uit indicator dilutie metingen	136
8.2.2. Bepaling van de shuntfractie van de totale cir- culatie	138
8.3. De invloed van de indicatordispersie bij de shuntlocatie op de shuntcurve	
8.3.1. Vraagstelling	144
8.3.2. Methode	145
8.3.3. Resultaten	148
8.3.4. Discussie en conclusies	148
8.4. Mogelijkheden tot directe bepaling van de samenstellen- de oppervlakken bij superpositie van twee indicator- verduunningscurven	
8.5. Door dubbele inspuiting gesimuleerde shuntcurven	
8.5.1. Vraagstelling en opzet van het onderzoek	155
8.5.2. Methode	
8.5.2.1. Proefdieren; proefomstandigheden	156
8.5.2.2. Metingen en meetmethoden	157
8.5.3. Protocol van de experimenten	160
8.5.4. Bewerking van de curven	162
8.5.5. Resultaten	164
8.5.6. Discussie en conclusies	175

## APPENDICES

A.1. De gammafunctiebenadering van indicator-dilutiecurven	179
A.2. De eerste passagetijden (EPT) verdeling volgens Schrödinger	182
A.3. De convolutie van random walk of diffusie met drift functies; gebruik van cumulanten	
A.3.1. Vraagstelling	187
A.3.2. Toepassing van Laplace transformaties	
A.3.2.1. Inleiding	187
A.3.2.2. Toepassing van Laplace transformaties bij random walk of diffusie met drift functies (literatuuroverzicht)	189
A.3.3. Toepassing van cumulanten	
A.3.3.1. Inleiding	192
A.3.3.2. Gebruik van cumulanten bij de convolutie van LDRW verdelingen	195
A.3.4. Discussie en conclusies	198
SUMMARY IN ENGLISH	201
LITERATUURLIJST	209
VERANTWOORDING	223
CURRICULUM VITAE	225

Gebruikte afkortingen en symbolen voor regelmatig voorkomende uitdrukkingen.

$\mu$	= mediane looptijd (looptijd van mediaan deeltje)
$\mu_n$	= $n^o$ moment
$\bar{t}(\text{GLT})$	= gemiddelde looptijd
$T_i$	= tijdstip van injectie
$T_v$	= tijdstip van verschijning
$T_o$	= nulpunt van een verdelingsfunctie van looptijden
$T_p$	= tijdstip van de piekconcentratie
$t_v$	= verschijningstijd ( $T_v - T_i$ )
$t_p$	= tijd tussen injectiemoment en het tijdstip van de piekconcentratie ( $T_p - T_i$ )
$c_p$	= piek concentratie
$c_m$	= minimum concentratie
$c_r$	= recirculatie piek concentratie
$\delta(t)$	= deltafunctie
$i(t)$	= genormeerde ingangskoncentratie-tijd functie
$e(t)$	= genormeerde uitgangskoncentratie-tijd functie
$h(t)$	= overdrachtsfunctie
$x_o$	= lineaire afstand tussen injectie- en detectiepunt
$v$	= lineaire stroomsnelheid
$kPa$	= kilopascal
$A$	= doorsnede
$O$	= oppervlak onder primaire curve
$m$	= indicatormassa
$\rho$	= soortelijke massa of deeltjesdichtheid
$\alpha$	= proportionaliteitsfactor bij verdelingsfuncties (1/normeringsfactor)
$\lambda$	= scheefheidsfactor bij random walk verdelingen
$M_q$	= momentgenererende functie
$L$	= Laplace transformatie
$s$	= Laplace variabele
$\emptyset$	= Laplace getransformeerde functie
$k_n$	= $n^o$ cumulant van een verdelingsfunctie
$\nabla$	= gradient operator

q	= integratievariabele bij convolutieintegraal
$\kappa$	= verdelingscoëfficiënt tussen twee fasen voor een indicator
D	= diffusiecoëfficiënt
$D_L$	= longitudinale diffusiecoëfficiënt
$D_m$	= moleculaire diffusiecoëfficiënt
K	= dispersiefactor (identiek aan $1/D$ )
M	= monsternameplaats
I	= injectieplaats
S	= zuurstofsaturatie
$P_a$	= arteriële druk
$P_A$	= alveolaire druk
$Q_d$	= distributievolume
$\dot{Q}$	= stroomsterkte (volume per tijdseenheid)
$P_{kr}$	= kritische druk
$P_{co}$	= colloïd osmotische druk voor de albuminen
$P_{cw}$	= pulmonale capillaire wiggedruk
$Pe$	= pecletgetal
$Re$	= reynoldsgetal
SLE	= semi logaritmische extrapolatie
LDRW	= local density random walk verdeling
EPT	= eerste passage tijd verdeling
GKA	= gemiddelde kwadratische afwijking
HMV	= hartminuutvolume
vci	= vena cava inferior
vcs	= vena cava superior
vc	= vena cava
ap	= arteria pulmonalis
vp	= vena pulmonalis
ao	= aorta
rv	= rechter ventrikel
lv	= linker ventrikel
ra	= rechter atrium
la	= linker atrium
PEEP	= positief eind expiratoire druk
EVLW	= extravasculair longwater

Overige afkortingen en symbolen zijn gedefiniëerd in de tekst.

## HOOFDSTUK I

### INLEIDING

#### 1.1. Probleemstelling

Een veel gebruikte methode ter bepaling van het hartminuutvolume tijdens fysiologische experimenten en in klinische toepassingen is de indicator-dilutiemethode. De procedure die meestal wordt uitgevoerd om voor recirculatie van indicatordeeltjes te corrigeren is de semilogarithmische extrapolatie van het afdalende been van de indicator-dilutiecurve. Hierover merkte Wise in 1975 op:

"This custom has persisted a remarkably long time. Physical interpretations of this exponential have long been abandoned - even so, one gets the impression that neither applied mathematicians or statisticians have ever been consulted in this field. We would surely all agree that this estimate of the cardiac output is needlessly inaccurate because too little of the observed primary curve is used and because we do not know when the secondary distribution begins". Ook Norwich (1977) onderstreepte de wenselijkheid om alle meetwaarden van de curve aan te passen aan een adequaat model. Hij stelde: "My own preference is for a random walk function because it has at least some physical basis and has been tested experimentally for a number of indicators".

Uit het bovenstaande vloeit de vraag voort of random walk (diffusie met drift) functies een praktisch toepasbare benadering vormen voor de analyse van indicator-dilutiecurven. Deze vraag is de kern van het hier gepresenteerde onderzoek. Bovendien werd een onderzoek ingesteld naar specifieke toepassingsgebieden. Ook werd een analyse verricht van de functieparameters waarbij werd nagegaan of deze relevante informatie kunnen verschaffen over de fysiologische eigenschappen van het onderzochte deel van het circulatiesysteem.

## 1.2. De indicator-dilutiemethode

De indicator-dilutiemethode kan worden gedefiniëerd als een methode waarbij een lichaamsvreemde of fysiologische indicator in de bloedbaan wordt geïnjecteerd, waarna stroomafwaarts detectie van de indicatorconcentratie plaatsvindt, op grond waarvan onder andere de stroomsterkte door het systeem wordt berekend.

Stewart (1897) paste vermoedelijk als eerste deze methode toe bij een hond; als indicator werd 1,5% ige NaCl oplossing gebruikt.

Hamilton en zijn medewerkers (1928,1932) maakten de methode praktisch bruikbaar voor fysiologische en klinische toepassing. Op grond van de bijdragen van bovenstaande onderzoekers wordt de methode ook de Stewart-Hamilton methode genoemd.

Tot nu toe is een uitgebreide literatuur over deze methode verschenen. Overzichten over de fysiologische en klinische aspecten gaven onder anderen, Sparling (1961), Zierler (1962) en ten Hoor (1969). De fysische aspecten worden uitgebreid behandeld door onder anderen, van der Feer (1958), Zierler (1962), Sheppard (1962) en Norwich (1977).

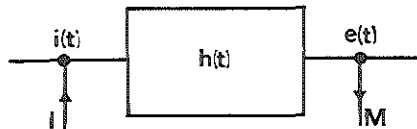


Fig. 1.1. Schematische voorstelling van het principe van de indicator-dilutietechniek.  $h(t)$  = overdrachtsfunctie voor de looptijden der indicatordeeltjes;  $i(t)$  = ingangs- en  $e(t)$  = uitgangsfunctie voor concentratie-tijd relatie;  $I$  = injectiepunt;  $M$  = monsternamepunt.

Veel gebruikte indicatoren en specifieke toepassingsgebieden zijn

1. Koude: Een hoeveelheid indicator die in temperatuur afwijkt van de bloedtemperatuur kan met behulp van een thermistor stroomafwaarts via locale temperatuurveranderingen worden gedetecteerd.  
Hoewel voor de detectie een thermistorcatheter moet worden ingebracht wordt dankzij de veelvuldige herhaalbaarheid en de geringe beïnvloeding van fysiologische mechanismen de methode frequent toegepast bij hartcatheterisaties, op coronary- en intensive care afdelingen en bij fysiologische experimenten.
2. Na ascorbinaat: Hoewel, zoals in hoofdstuk VIII beschreven, absolute concentratiemetingen niet mogelijk zijn, is deze indicator van toepassing in de cardiologie. Het gebruik ervan dient vooral ter analyse van de verhouding tussen shunts en hoofdstroom in de circulatie.
3. Kleurstoffen: Afzuigen door een meetcuvette en toepassing van transmissiespectrofotometrie maakt hier detectie mogelijk. De meest gebruikte kleurstof is indocyanine-groen (cardio green) dat als één van de voordelen heeft dat het snel door de lever wordt afgebroken.
4. Radio-actieve indicatoren. Uitwendige detectie via scintillatietellers maakt activiteitsmetingen mogelijk van radio actieve indicatoren in delen van de circulatie. Genoemd dienen te worden  $^{133}\text{Xe}$  (hersencirculatie) en  $^{95\text{m}}\text{Te}$  of  $^{133}\text{I}$ , gebonden aan albumine (longcirculatie).

Een beknopte beschrijving van het principe van de meting kan uitgevoerd worden door ingangs- en uitgangskoncentratie als functie van de tijd te koppelen via een overdrachtsfunctie, zoals ook in de lineaire systeemtheorie gebruikelijk is. Bij een indicator-dilutiecurve is de overdrachtsfunctie identiek aan de kansdichtheidsfunctie voor de looptijden van indicatordeeltjes van injectie- naar monsternameplaats.

In figuur 1.1 is een blokschema gegeven voor een gedeelte der circulatie met in eerste benadering een enkelvoudige ingang (I) en uitgang (M). De concentratie-tijd functie voor de indicator aan de ingang wordt als  $i(t)$ , dezelfde functie aan de uitgang als  $e(t)$  en de overdrachtsfunctie als  $h(t)$  gedefiniëerd. Volgens de lineaire systeemtheorie is in een dergelijke situatie  $e(t)$  een functie van  $i(t)$  en  $h(t)$  via de convolutieintegraal:

$$e(t) = \int_0^t i(q)h(t-q)dq \quad (1.1)$$

waarin  $q$  een arbitraire integratievariabele voorstelt.

In § 3.2.2 zal in verband met de beschouwing van recirculatieinvloed nader op het convolutieprincipe worden ingegaan; in § 8.3.2 en appendix 3 worden methoden aangegeven voor de oplossing van formule 1.1. In de praktische meetsituatie behoeft de convolutieintegraal niet te worden opgelost als het hartminuutvolume (HMV) bepaald moet worden.

De geïnjecteerde hoeveelheid indicator passeert in de situatie van figuur 1.1 de uitgang van het systeem, zodat

$$m = \int_0^{\infty} \dot{Q}e(t)dt \quad (1.2)$$

met  $m$  = de geïnjecteerde indicatormassa

$\dot{Q}$  = de stroomsterkte door het systeem.

Bij een stationnaire stroomsterkte wordt

$$\dot{Q} = m / \int_0^{\infty} e(t)dt \quad (1.3)$$



waarin  $\int_0^{\infty} e(t) dt$  het oppervlak onder de concentratie-tijd curve van de voor de eerste maal ter plaatse van M passerende deeltjes voorstelt.

Formule 1.3 wordt ook het Stewart-Hamiltonprincipe genoemd. Voor twee extremen van de functie  $i(t)$  reduceert formule 1.1 tot een eenvoudiger uitdrukking

1)  $i(t)$  = ongenormeerde deltafunctie.

De delta of Dirac functie is gedefiniëerd via de relaties

$$\delta(t-t') = 0 \quad \text{voor } t \neq t' \quad (1.4)$$

$$\int_0^{\infty} f(t') \delta(t-t') dt' = f(t) \quad (1.5)$$

De deltafunctie stelt een genormeerde kansdichtheidsfunctie voor waarvan de kansdichtheid in één punt is geconcentreerd en daarbuiten gelijk is aan nul.

Bij een bolusinjectie van indicator in de inlaat van het systeem is  $i(t)$  dan theoretisch als een dergelijke functie te beschouwen. Volgens 1.3 wordt in dit geval de normeringsfactor  $\dot{Q}/m$ . Formule 1.1 wordt dan getransformeerd in

$$e(t) = \frac{m}{\dot{Q}} h(t) \quad (1.6)$$

In overeenstemming met de lineaire systeemtheorie geeft een puls-vormige injectie van indicator in de hoofdstroom der circulatie de overdrachtsfunctie voor het systeem tussen injectie- en monsternamingsplaats.

2)  $i(t)$  is constant.

Deze situatie treedt op bij een constant infuus van indicator. Ook de directe Fick methode voor zuurstof (Fick, 1870) is hieronder te rekenen. De convolutieintegraal wordt.

$$e = i \int_0^t h(t-q) dq \quad (1.7)$$

Voor voldoende grote  $t$  wordt deze relatie gelijk aan

$$e = i \quad (1.8)$$

De stroomsterkte is dan te bepalen via de verdunningsfaktor gedefiniëerd door de verhouding tussen  $e(t)$  en de infusiesnelheid voor de indicatormassa ( $\dot{m}$ )

$$\hat{Q} = \frac{e}{\dot{m}} \quad (1.9)$$

Twee belangrijke voorwaarden voor de bepaling van stroomsterkten met behulp van dilutiecurven zijn direct af te leiden uit figuur 1.1 en de beschouwingen in het voorafgaande. Er dient in een doorsnede van de hoofdstroom, die de totale stroomsterkte door het systeem omvat, een definiëerbare  $i(t)$  te bestaan terwijl geldt dat de totale indicatormassa dit punt passeert. Dit betekent dat minstens in één punt van de hoofdstroom volledige menging moet zijn opgetreden.

Als de functie  $e(t)$  in een aftakking van de hoofdstroom wordt gemeten dient de fractie van de totale indicatormassa die door deze aftakking stroomt gelijk te zijn aan de fractie van de stroomsterkte in deze aftakking ten opzichte van de totale stroomsterkte.

In § 5.1 zal nader op de andere voorwaarden voor de indicator-dilutiemeting worden ingegaan.

### 1.3. Karakterisering van de indicator-dilutiecurve

Fig. 1.2 geeft een voorbeeld van een indicator-dilutiecurve, zoals die bepaald kan worden in een gesloten circulatiesysteem. De gebruikte symbolen zijn die, zoals voorgesteld door Wood en Swan (1954). In verband met de aansluiting aan de internationale literatuur worden ze mede in het Engels benoemd.

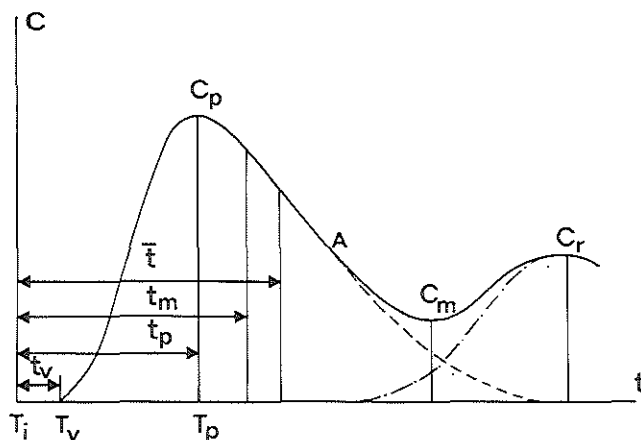


Fig. 1.2. Voorbeeld van een indicator-dilutiecurve waarin enkele karakteristieke tijd- en concentratiewaarden zijn aangegeven; ——— concentratie-tijdsrelatie van de voor de eerste maal passerende indicatordeeltjes (primaire curve); -.-.- concentratie-tijdsrelatie voor de recirculerende deeltjes. A; begin van de recirculatie. Voor verdere verklaring zie tekst.

In deze figuur is

- $C_p$  : piek concentratie (peak concentration)
- $C_m$  : minimum concentratie (minimum concentration)
- $C_r$  : recirculatie piek concentratie (recirculation peak concentration)
- $T_i$  : tijdstip van injectie (injection time)
- $T_v$  : tijdstip van verschijning (time of appearance)
- $T_p$  : tijdstip van de piek concentratie (time of peak concentration)
- $t_v$  : verschijningstijd (appearance time)  $T_v - T_i$
- $t_p$  : tijd tussen injectiemoment en het tijdstip van de piek concentratie (peak concentration time)  $= T_p - T_i$

$t_m$  : mediane looptijd (median transit time)  
 $\bar{t}$  : gemiddelde looptijd (GLT); (mean transit time).

De curve behorende bij de voor de eerste maal het monsternamepunt passerende indicatordeeltjes wordt gedefiniëerd als primaire curve. De mediane looptijd  $t_m$  is gedefiniëerd als het tijdsverloop vanaf  $T_i$ , waarbij de helft van de indicatordeeltjes het monsternamepunt is gepasseerd. De oppervlakken onder de primaire curve ter weerszijden van het tijdstip  $(T_i + t_m)$  zijn gelijk. Zoals volgt uit § 1.2 kan bij een bolusvormige injectie de indicator-dilutiecurve beschouwd worden als een ongenormeerde kansdichtheidsfunctie voor de looptijden van indicatordeeltjes van injectie- naar monsternamepunt.

De bepaling van het hartminuutvolume (HMV) is reeds gedefiniëerd volgens formule 1.3. Bij een enkelvoudige in- en uitgang van een deel der circulatie als in fig. 1.1 wordt bij bolusvormige injectie de gemiddelde looptijd (GLT) gedefiniëerd met behulp van het eerste moment van de genormeerde indicator-dilutiecurve

$$\bar{t} = \text{GLT} = \frac{\int_{T_i}^{T_i+\infty} t c(t) dt}{\int_{T_i}^{T_i+\infty} c(t) dt} \quad (1.10)$$

Met behulp van de GLT is het distributievolumen voor de indicator volgens het centraal volume principe (Zierler, 1962).

$$Q_d = (\text{HMV}) \cdot (\text{GLT}) \quad (1.11)$$

In hoofdstuk V zal op de keuze van de GLT voor de bepaling van distributievolumina nader worden ingegaan.

In fig. 1.2 is verder aangegeven, dat de experimentele indicator-dilutiecurve een sommatie is van de primaire curve en de ongenormeerde kansdichtheidsfunctie voor de recirculerende indicator-

deeltjes.

#### 1.4. Modellen voor de interpretatie van indicator-dilutiecurven.

##### 1.4.1. De compartimentele benadering en de semilogaritmische extrapolatiemethode.

Bij de compartimentele benadering wordt het systeem tussen injectie en monsternamplaats beschouwd als een aantal in serie geschakelde compartimenten. De eigenschappen van een compartiment zijn als volgt te omschrijven:

- 1) Op elk moment is er volledige menging tussen indicator en bloed.
- 2) Een bolusvormige injectie van indicator in het compartiment veroorzaakt een mono-exponentiële uitwascurve.

Bij constante perfusie van een compartiment wordt de uitwascurve bepaald door de differentiaalvergelijking

$$\frac{dc(t)}{dt} = -kc(t) \quad (1.12)$$

met  $c(t)$  = concentratie aan de uitgang en  $k$  = constante.

Bij  $c(t) = c(0)$  voor  $t = 0$  wordt

$$c(t) = c(0) \exp(-kt) \quad (1.13)$$

waarbij  $k = \dot{Q}/Q_d$  met

$\dot{Q}$  = de stroomsterkte door het compartiment

$Q_d$  = het distributievolumen van het compartiment.

Ook de linkerventrikel kan als compartiment worden beschouwd. Daar er in de fysiologische situatie ten gevolge van de ventrinkelejecties een intermitterende stroming bestaat dient in plaats van de tijdvariabele de rangorde van de ventrinkelejecties te worden ingevoerd ( $n$ );  $c(n)$  wordt dan gegeven door een vergelijking, identiek aan 1.12, als aldaar differenties worden ingevoerd.

$$c_n = c_1 (Q_R / (Q_R + Q_S))^{n-1} \quad (1.14)$$

met  $c_1$  = de concentratie van het eerste ejectievolumen na injectie van indicator in de linkerventrikel

$c_n$  = de concentratie bij de  $n^0$  ejectie na injectie in de linkerventrikel

$Q_R$  = restvolume

$Q_S$  = slagvolume

Arkema (1963) berekende op grond van deze vergelijking de uitwascurve voor één mengvat, twee mengvaten in serie, één mengvat met achtergeschakeld net van parallelle passagebuizen en twee mengvaten met tussengeschakeld netwerk van parallelle passagebuizen. De injectie werd steeds gesimuleerd in de eerste mengkamer. In figuur 1.3 zijn de resulterende uitwascurven semilogaritmisch weergegeven.

Vergelijkbare analyses op grond van het compartimentenmodel zijn door verscheidene auteurs beschreven. De verschillen in de analyses berusten op de wijze van berekening van de responsie van het systeem op een door een deltafunctie beschreven ingangsfunctie. Newman et al. (1951) gingen uit van een continu doorstroomd systeem dat uit een maximum aantal van drie in serie geschakelde mengkamers bestond. Zij losten met formule 1.12 vergelijkbare differentiaalvergelijkingen op voor meerdere mengkamers. Voor  $n$  mengkamers ( $n = 1, 2$  of  $3$ ) vinden zij dan een afdalend been dat bepaald wordt door de som van  $n$  mono exponentiele concentratie-tijd relaties met als tijdconstanten respectievelijk  $Q_n / \dot{Q}$ ;  $Q_n$  is hierin het volume van de mengkamers en  $\dot{Q}$  de stroomsterkte.

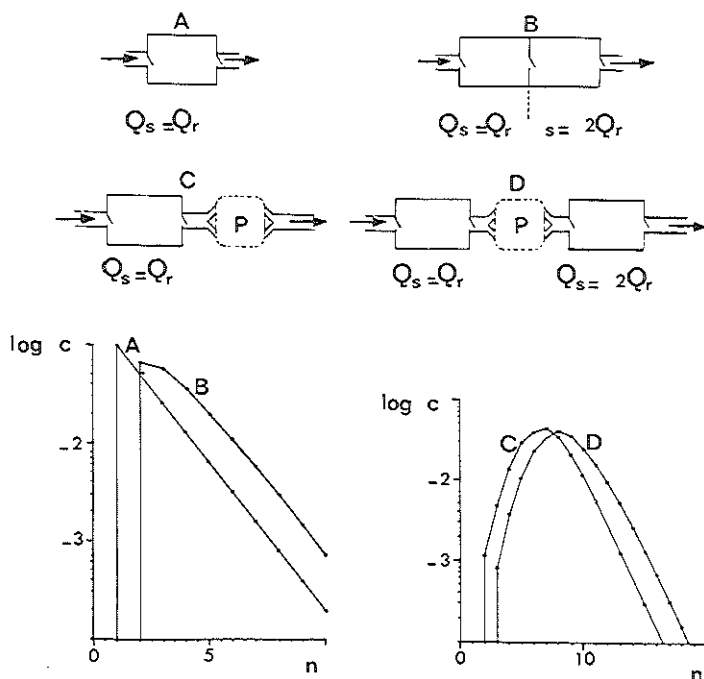


Fig. 1.3. Enkele semilogaritmisch uitgezette indicator-dilutiecurven, berekend voor een intermitterende stroomsterkte bij respectievelijk één menvat (A), twee mengvaten in serie (B), één mengvat met tussengeschakelde passagebuizen (C) en twee mengvaten met tussengeschakelde passagebuizen (D).

$Q_S$  = slagvolume;  $Q_R$  = restvolume; I = injectieplaats; M = monsternamplaats; P = net van passagebuizen; n = rangnummer van pulsaties. Het oppervlak der curven is genormeerd. ontleend aan Arkema, (1963).

Schlossmacher et al. (1967) berekenden met behulp van Laplace transformaties de response van n gelijke in serie geschakelde compartimenten op een  $\delta$ -functie aan de ingangszijde van het systeem.

Beneken en Rideout (1968) simuleerden een deel van de systemische circulatie met behulp van een aantal netwerken in serie. Deze netwerken waren het passieve elektrische analogon van elastische buissegmenten. Stroomsterkte, elektrische spanning en lading

waren respectievelijk het analoon van de hemodynamische variabelen bloedstroomsterkte, druk en volume. Differentiaalvergelijkingen beschreven de relatie tussen deze variabelen. Indicatortransport kon met behulp van twee additieve differentiaalvergelijkingen aan bovenstaande simulatie worden gekoppeld; de twee extra variabelen waren hierbij indicatormassa en indicatorconcentratie. De voorwaarde hierbij was dat per segment een homogene verdeling van indicator optrad. De betrouwbaarheid van deze benadering ter simulatie van indicator-dilutiecurven werd aangetoond via de vergelijkingen 1.3 en 1.10. Er werd echter geen analytische uitdrukking voor de concentratie-tijd relatie afgeleid.

De in de praktijk meest gebruikte methode ter bepaling van het oppervlak onder de primaire curve is de semilogaritmische extrapolatiemethode (SLE-methode). Hierbij wordt het afdalende been semilogaritmisch uitgezet en het lineaire gedeelte hiervan naar  $c(t) = 0$  geëxtrapoleerd.

Hamilton et al, (1928) pasten als eersten de indicator-dilutie methode toe voor klinisch en fysiologisch onderzoek. De semilogaritmische extrapolatie werd door deze groep in 1929 uitgevoerd (Kinsman et al). De mathematische basis waarop de extrapolatie was gebaseerd was echter "based on the fact, that the time of recovery of all of the dye approaches infinity; this at once suggests a logarithmic scale". 3 Jaar later relateerde de groep de tijdconstante van het bij benadering mono-exponentiele afdalende been met een factor, die proportioneel was met de verhouding van het volume tussen injectie- en monsternamepunt en de stroomsterkte door het systeem (Hamilton et al, 1932). Ten Hoor (1969) geeft aan, dat deze extrapolatie versneld kan worden als uit de helling van het semilogaritmisch geëxtrapoleerde afdalende been de tijdconstante als inverse waarde hiervan wordt bepaald.



Immers

$$\int_{T_r}^{\infty} B \exp(-t/\tau) = c(T_r) \cdot \tau \quad (1.15)$$

met  $B$  = de ordinaatwaarde van de lineaire extrapolatie voor  $T = T_i$

$T_r$  = het begintijdstip van het segment waaruit de tijdconstante ( $\tau$ ) is bepaald

$t$  = het tijdsverloop vanaf  $T_i$

$\tau$  = de tijdconstante voor de mono-exponentiële extrapolatie

$c(T_r)$  = de ordinaatwaarde van de curve voor  $T = T_r$ .

Het oppervlak van de primaire curve bestaan dan uit het oppervlak van het gedeelte tussen  $T_v$  en  $T_r$  plus het oppervlak berekend met formule 1.15.

Arkema (1963) schat het begintijdstip van de recirculatiebijdrage uit het op het oog terug extrapoleren van het opstijgende been van de "recirculatiecurve" naar  $c(t)=0$ .

Een resultaat dat gevonden wordt bij alle in het voorafgaande aangegeven compartimentele benaderingen is geïllustreerd in figuur 1.3. Bij meerdere compartimenten en ook bij toevoeging van parallelle passagebuizen zal het semilogaritmisch uitgezette afdalende been in een lineaire relatie overgaan bij een relatief steeds lager gedeelte ten opzichte van de piek concentratiewaarde. De finale helling wordt dan bepaald door het mengvat met de grootste tijdconstante ( $Q_d/\dot{Q}$  in formule 1.12, Newman et al., 1951). Daar bij experimentele curven in het gesloten systeem altijd recirculatie optreedt zal een nauwkeurige lineaire semilogaritmische extrapolatie alleen dan mogelijk zijn als het begin van de recirculatie op een zodanig tijdstip op het afdalende been van de primaire curve valt, dat een voldoende lineair gedeelte voor extrapolatie beschikbaar blijft. In de praktijk betekent dit, dat de verhouding (minimum concentratie ( $c_m$ )/piekconcentratie ( $c_p$ ))

klein moet zijn (zie figuur 1.2).

Dow (1956) en Wise (1966) stellen zelfs dat in vele gevallen waarin aan bovenstaande voorwaarde niet wordt voldaan de bijdrage van de recirculatie in een convex gedeelte van het semilogarithmisch geëxtrapoleerde afdalende been een schijnbare lineariteit veroorzaakt; in deze gevallen geeft de bewerking een overschatting van het primaire oppervlak.

Ondanks een schijnbaar juiste basering op het compartimentenmodel stelt ten Hoor (1969) terecht: "Het is duidelijk, dat de semilogarithmische extrapolatie van de curve geen theoretische basis heeft"

#### 1.4.2. Empirische benaderingen.

Vele onderzoekers hebben getracht door middel van empirische benaderingen het oppervlak en de GLT van indicator-dilutiecurven te schatten. Een aantal van deze benaderingen was gebaseerd op een experimenteel gevonden verband tussen gegevens uit het ongestoorde deel van de primaire curve en de variabelen die geschat moesten worden. De gebruikte gegevens waren onder andere de piekconcentratie, de piekconcentratietijd, de verschijningstijd en het snijpunt met de tijdas van de raaklijn, die vanuit het maximum van de curve aan het afdalende been werd getrokken. Bij een andere groep benaderingen wordt gebruik gemaakt van de beschrijving van de curven met behulp van concentratie-tijd functies waarbij het aanpassen van de curve bestond uit het vinden van zodanige functieparameters dat een optimale overeenkomst met de experimentele curven werd verkregen. In beide gevallen werd niet uitgegaan van een fysisch model; de eis voor de benaderingen was dat van curven met uiteenlopende vorm het oppervlak onder de primaire curve en de GLT met een redelijke nauwkeurigheid geschat konden worden. Spieckermann en Bretschneider (1968) noemen in hun overzichtsartikel twintig van dergelijke

benaderingsmethoden. In het onderstaande zal op de twee nauwkeurigste benaderingsmethoden nader worden ingegaan; de eerste beschouwt de looptijd der indicatordeeltjes als een gammavariabele, de tweede methode gaat uit van een lognormale verdeling ter beschrijving van de kansdichtheidsfunctie voor de looptijden.

#### 1.4.2.1. De Gammafunctie.

In 1959 gaf Evans een functie aan, die "properly shaped approximations" gaf van experimentele indicator-dilutiecurven, namelijk

$$c(t) = t^{\alpha} e^{-t/\beta} \quad (1.16)$$

waarin  $t$  gerekend wordt vanaf het verschijningstijdstip van de curve,  $\alpha$  en  $\beta$  "best fit" parameters en  $c(t)$  de concentratie op tijdstip  $t$  voorstellen.

Thompson et al. (1964) gaven de relatie aan van deze functie met de gammafunctie. De uit 1.16 af te leiden genormeerde kansdichtheidsfunctie voor de looptijden der indicatordeeltjes is namelijk

$$f(t) = \{\beta^{(\alpha+1)} \Gamma(\alpha+1)\}^{-1} t^{\alpha} \exp(-t/\beta) \quad (1.17)$$

Hierin is  $\Gamma(\alpha+1)$  een gammafunctie; de faktor tussen haakjes is als normeringsfaktor voor formule 1.16 te beschouwen.

Noemen we het oppervlak onder de curve  $O$  dan is

$$\begin{aligned} c(t) &= f(t) \cdot O \text{ zodat} \\ c(t) &= O \{\beta^{(\alpha+1)} \Gamma(\alpha+1)\}^{-1} t^{\alpha} \exp(-t/\beta) \\ &= K t^{\alpha} \exp(-t/\beta) \text{ met} \\ K &= f(O, \alpha, \beta) \end{aligned} \quad (1.18)$$

Bij aanpassing van een experimentele indicator-dilutiecurve aan 1.18 moeten zodanige waarden voor  $K$ ,  $\alpha$  en  $\beta$  gevonden worden dat de aanpassing maximaal is.

In appendix 1 zal beknopt op enkele aanpassingsprocedures worden ingegaan.

Het oppervlak onder de primaire curve en de GLT der indicator-deeltjes, gerekend vanaf  $T_v$  kunnen als volgt in  $K$ ,  $\alpha$  en  $\beta$  worden uitgedrukt.

$$O = \int_0^{\infty} c(t) dt = K\beta^{(\alpha+1)} \Gamma(\alpha+1) \quad (1.19)$$

De waarde voor  $\Gamma(\alpha+1)$  is in tabellen op te zoeken (o.a. Selby, 1975).

$$GLT = \beta(\alpha+1) \quad (1.20)$$

Bij de analyse van een indicator-dilutiecurve met behulp van een compartimentele benadering blijkt de concentratie-tijd relatie bij een groot aantal in serie geschakelde gelijke compartimenten met behulp van een gammafunctie te beschrijven te zijn; ook dit wordt in appendix 1 toegelicht.

#### 1.4.2.2. De logaritmisch normale (lognormale) verdeling.

Een lognormale kansdichtheidsfunctie voor een variabele betekent een normale kansdichtheidsfunctie voor de logaritme van deze variabele. Stow en Hetzel (1954) geven aan, dat er overeenstemming bestaat tussen de vorm van indicator-dilutiecurven en lognormale kansdichtheidsfuncties voor looptijden van indicatordeeltjes.

De toepassing van deze verdeling heeft echter geruime tijd weinig aandacht gekregen, doordat er geen relatie is aangegeven tussen

lognormale parameters en fysiologische variabelen.

Wise (1966) geeft een elegante praktische methode om, uitgaande van de lognormale benadering, het oppervlak onder de primaire curve te bepalen. Bovendien wordt bij de interpretatie van de wiskundige parameters een relatie gelegd met fysiologische variabelen via de hierna te behandelen "local density random walk" verdeling (zie 1.4.3.2. en appendix 2). Ook Lewi (1964) geeft een eenvoudige en snel uit te voeren methode aan om met behulp van de lognormale verdeling het primaire oppervlak te bepalen. Zijn benadering vereist echter een groot ongestoord gedeelte van het afdalende been en wordt sterk door toevallige fluctuaties in de curve beïnvloed. Frome (1973) en Frome en Frederickson (1973) beschrijven uitvoerig het aanpassen van indicator-dilutiecurven met behulp van deze kansdichtheidsfunctie als toepassing in de cardiologie.

#### 1.4.3. Benaderingen van de indicator-dilutiemethode, gebaseerd op dispersie van indicator in een stromend medium.

In 1951 suggereerden Sheppard en Savage, dat indicator-dilutiecurven beschreven zouden kunnen worden door "random walk" functies. De menging van indicator kan dan voorgesteld worden als een dispersieproces dat gesuperponeerd is op een lineaire drift van de vloeistof. In het navolgende zal in z'n algemeenheid over diffusie gesproken worden. De diffusiecoëfficiënt wordt dan echter niet alleen door moleculaire diffusie (zoals bij de Brownse beweging) bepaald maar kan ook afhankelijk zijn van turbulentie in de vloeistof, van een laminair stromingsprofiel (Taylor diffusie) en van dispersie in een "randomizing labyrinth" met verschillende weglengten voor de indicator.

Wise (1966) beschrijft voor de fysiologische situatie het diffusieproces uitgaande van een discrete eendimensionale random walk.

Wordt de x-as als stromingsrichting beschouwd dan heeft een geïnjecteerd indicatordeeltje een kans  $p$  om een sprong in de richting van de positieve x-as te maken en een kans  $q$  op een sprong in de tegenovergestelde richting ( $p+q = 1$ ). Als  $p > q$  wordt de kansdichtheidsfunctie die de plaats van het deeltje bepaalt na  $n$  sprongen gegeven door een discrete binomiale distributie met een variantie die rechtevenredig is met het aantal sprongen ( $npq$ ); het gemiddelde van de kansdichtheidsfunctie wordt dan gegeven door  $nl(p-q)$  met  $l$  als spronglengte.

Bij grote  $n$  en kleine spronglengte kan  $nl(p-q)$  als continue variabele ( $x$ ) worden beschouwd en gaat de binomiale verdeling over in een normale verdeling waarvan de variantie proportioneel met de door het gemiddelde afgelegde afstand ( $\bar{x}$ ) toeneemt.

Bij de passage van een monsternamepunt zal tijdens de passage de variantie van de normale verdeling toenemen; hierdoor ontstaat de asymmetrische vorm van de indicator-dilutiecurve met een steiler opstijgend been ten opzichte van het afdalende been.

Bij de afleiding van kansdichtheidsverdelingen, die op grond van dit model de genormeerde concentratie-tijd curve beschrijven, kunnen twee benaderingen worden onderscheiden.

#### 1) Eerste passagetijd (EPT) verdelingen:

Bij deze verdeling wordt de indicator-dilutiecurve beschouwd als een ongenormeerde kansdichtheidsfunctie voor eerste passagetijden. Fysisch kan dit gerealiseerd worden door bijvoorbeeld met behulp van een absorberende grenslaag ter plaatse van het monsternamepunt de deeltjes na passage weg te vangen.

In appendix 2 zal de afleiding van deze kansdichtheidsfunctie worden gegeven, zoals hij door Schrödinger (1915) is uitgevoerd. In 1.4.3.1. zal de overeenkomst van deze kansdichtheidsfunctie met die zoals gegeven door Wise (1966), Sheppard en Uffer (1969) en van Duyl (1976) worden aangetoond. Wise (1966) geeft een overzicht van momenten en cumulanten van deze kans-

dichtheidsfunctie.

- 2) De Local density random walk (LDRW) of diffusie met drift verdeling.

Bovengenoemde randvoorwaarde voor de EPT verdeling geldt niet voor deze kansdichtheidsfunctie. Dit betekent dat volgens dit model bij een indicator-dilutiecurve ter plaatse van een monsternamepunt niet alleen eenmalig passerende indicator-deeltjes worden gemeten maar ook deeltjes die als het ware onder invloed van het diffusieproces terugspringen (oscilleren). Deze kansdichtheidsfunctie is onder andere afgeleid door Wise (1966) en Norwich en Zelin (1970). In 1.4.3.2. al hierop nader worden ingegaan.

1.4.3.1. De eerste passagetijden (EPT) verdeling; definitie van het Peclet getal.

Schrödinger (1915) leidde de volgende kansdichtheidsfunctie af voor de eerste passagetijden van electrisch geladen deeltjes die een afstand tussen twee merkstrepen aflegden onder invloed van een electrisch veld; voor de afleiding zie appendix 2.

$$p(t) = x_0 \sqrt{1/4\pi D \cdot t}^{-3/2} \exp \left\{ -(x_0 - vt)^2 / 4Dt \right\} \quad (1.21)$$

met  $p(t)dt$  = kans dat een deeltje tussen  $t$  en  $dt$  de tweede merkstreep passeert

$x_0$  = afstand tussen de merkstrepen

$D$  = moleculaire diffusiecoëfficiënt

$v$  = lineaire driftsnelheid van het deeltje.

Sheppard en Uffer (1969) leidden op analoge wijze de deeltjesflux af; bij hun model bestond ter plaatse van een monsternamepunt een absorberende barrière. Ze komen tot een gelijke kansdichtheidsverdeling voor een fysiologische situatie.

Ook Wise (1966) en van Duyl (1976) beschrijven de EPT verdeling. In de notatie van van Duyl wordt de Peclet factor (Pe) ingevoerd.

$$p(t) = \sqrt{Pe} \cdot \mu / 4t^3 \pi \exp\{-(Pe \cdot \mu / 4t)(1-t/\mu)^2\} \quad (1.22)$$

met als mediane looptijd

$$\mu = x_0/v; \text{ (voor definities } x_0 \text{ en } v \text{ zie 1.21)}$$

Het Peclet getal is te beschouwen als een dimensieloze parameter, die de verhouding aangeeft tussen de transportsnelheid van de indicator door diffusie ( $\tau_D$ ) en door axiale convectie ( $\mu$ ) (van Duyl, 1976).

$$Pe = vx_0/D = x_0^2/\mu D = \tau_D/\mu \quad (1.23)$$

In de notatie van Wise (1966) wordt de kansdichtheidsverdeling

$$P(t) = (e^{\lambda/\mu} (\lambda/2\pi)^{1/2} (\mu/t)^{3/2} \exp\{-\frac{1}{2}\lambda(t/\mu + \mu/t)\}) \quad (1.24)$$

Hierin kan  $\lambda$  als scheefheidsfactor, afhankelijk van de symmetrie van de curve worden beschouwd. De relatie tussen  $\lambda$  en Pe wordt in de volgende paragraaf afgeleid.

Voor de kansdichtheidsfuncties (1.22 en 1.24) geldt dat de gemiddelde looptijd, gedefiniëerd als het eerste moment, gelijk is aan  $\mu$ .

1.4.3.2. De local density random walk (LDRW) verdeling of diffusie met drift verdeling.

Bij een eerste passagetijd verdeling passeert een deeltje eenmaal de monsternameplaats. De consequentie van het oscilleren van de deeltjes ter plaatse van het monsternamepunt is, dat de gemiddelde looptijd (gemiddelde verblijfstijd of "mean residence time") niet meer gelijk is aan de  $\mu$  waarde (zie EPT verdeling) zoals die door de lineaire drift over een vaste afstand wordt bepaald.

Norwich en Zelin gaan uit van de partiële differentiaalvergelijking die de diffusie bij een lineaire drift beschrijft.

$$\partial c(x,t)/\partial t = D \partial^2 c / \partial x^2 - v \partial c / \partial x \quad (1.25)$$



Bij de randvoorwaarden

$$c(x,0) = (m/A) \delta(x) \quad (1.26)$$

en 
$$A \int_{-\infty}^{\infty} c(x,t) dx = m \quad (1.27)$$

wordt de oplossing voor de ongenormeerde concentratie-tijd relatie, die met 1.25 consistent is.

$$c(x_0, t) = (m/\sqrt{4\pi DA^2}) t^{-1/2} \exp\{-(x_0 - vt)^2/4Dt\} \quad (1.28)$$

In deze vergelijking is

$m$  = de massa geïnjecteerde indicator

$A$  = de doorsnede van het systeem

$D$  = de diffusiecoëfficiënt

$x_0$  en  $v$  als bij de EPT verdeling

$c(x_0, t)$  = concentratie ten tijde  $t$  bij de plaatscoördinaat  $x_0$ .

Het oppervlak onder de door 1.28 gegeven indicator-dilutiecurve is omgekeerd evenredig met de normeringsfaktor en gelijk aan  $m/vA$ . Daar  $vA$  volgens de voorwaarden van het model van Norwich en Zelin gelijk is aan de stroomsterkte ( $\dot{Q}$ ) stemt dit verband overeen met formule 1.3.

Norwich en Zelin stellen, dat de diffusiecoëfficiënt voornamelijk bepaald wordt door het mengproces in de grote vaten en dat de dispersie, veroorzaakt door weglengteverschillen in de capillairen, een te verwaarlozen invloed heeft.

Wise (1966) komt via een andere weg tot de genormeerde versie van vergelijking 1.28. Op een vergelijkbare wijze als beschreven door Schrödinger (1915) en zoals toegelicht in appendix 2 bepaalt hij eerst de toename van de deeltjesfractie voorbij het monsternamepunt. Daar geen absorberende barrière ter plaatse van het monsternamepunt wordt aangebracht wordt deze deeltjesfractie ook door de oscillaties van de deeltjes ter plaatse van het monsternamepunt beïnvloed. De vergelijking waar vanuit gegaan wordt ter beschrijving van indicator-dilutiecurven wordt echter gevonden door de

bovengenoemde deeltjesfractie partieel naar de ééndimensionele plaats-coördinaat te differentiëren. De zo gevonden ongenormeerde kansdichtheidsfunctie geeft de indicatormassa per eenheid van afstand in een klein gebied rond de meetplaats. Wise introduceerde de benaming "local density random walk" (LDRW) verdeling. Voor een gedetailleerde afleiding zie Wise (1966). De genormeerde LDRW verdeling wordt (met de door Wise gebruikte symbolen).

$$p(t) = (e^{\lambda/\mu} (\lambda/2\pi)^{\frac{1}{2}} (\mu/t)^{\frac{1}{2}} \exp\{-\frac{1}{2}\lambda(t/\mu + \mu/t)\} \quad (1.29)$$

De vergelijking is analoog aan de genormeerde vergelijking 1.28 met

$$\lambda = vx_0/2D = \frac{1}{2}P_e \quad (1.30)$$

$$\mu = x_0/v \quad \text{evenals bij formule 1.22}$$

Het eerste moment (gemiddelde looptijd of gemiddelde verblijfstijd) van deze kansdichtheidsfunctie wordt gegeven door

$$\bar{t} = \mu(1+1/\lambda) \quad (1.31)$$

In tegenstelling tot bij de EPT verdeling is hier de gemiddelde looptijd ongelijk aan de mediane looptijd.

#### 1.5. Doelstelling en opzet van het onderzoek.

Bij metingen in een gesloten systeem moet de indicator-dilutie-curve gecorrigeerd worden voor de bijdrage van indicatordeeltjes, die het monsternamepunt meer dan een maal passeren (recirculatie) waarbij tussen twee passages telkenmale het gehele systeem is doorlopen. Hiertoe dient een theoretische ongenormeerde kansdichtheidsfunctie aan de ongestoorde informatie uit de curve aangepast te worden of de curve op andere wijze bewerkt te worden zodanig dat de ongenormeerde kansdichtheidsfunctie behorend bij de voor de eerste maal het monsternamepunt passerende deeltjes (primaire curve)

verkregen kan worden.

In alle gevallen waarbij door de aanpassing aan experimentele resultaten een primaire curve verkregen dient te worden kan worden uitgegaan van een van de besproken modelvoorstellingen die de dispersie van indicator in het systeem tussen injectie- en monsternameplaats beschrijven.

De doelstelling van het onderzoek is de vergelijking van de bewerking van experimentele curven op grond van twee verschillende benaderingen.

- 1) Een benadering gebaseerd op een exponentiële uitwas van indicator uit één of een aantal in serie geschakelde compartimenten (compartimentenmodel).
- 2) Een benadering gebaseerd op een "random walk" of diffusie met drift model.

De aanpassing met behulp van een compartimentenmodel werd uitgevoerd met behulp van de in de praktijk meest toegepaste bewerking, de extrapolatie van het semilogaritmisch bij benadering lineaire gedeelte van het afdalende deel van de curve (semilogaritmische extrapolatiemethode).

Voor de random walk benadering werd primair gekozen voor een aanpassing met de in 1.4.3.2. beschreven ongenormeerde local density random walk verdeling. Deze keuze werd bepaald door de suggestie van Wise (1966) en Norwich en Zelin (1970), dat deze verdeling in de fysiologische situatie de meest voor de hand liggende beschrijving vormt van het dispersieproces van de indicator. Beide bewerkingen werden vergeleken met betrekking tot:

- 1) Het aantal meetpunten uit het niet door recirculatie verstoorde gedeelte der experimentele curve dat nodig is om betrouwbare schattingen van de primaire curve te verkrijgen.

- 2) De invloed van ruis op de nauwkeurigheid van de schatting van de primaire curve en op de gemiddelde looptijd der indicator-deeltjes.
- 3) De informatie die via de aanpassingsprocedure wordt verkregen over de fysische en fysiologische eigenschappen in het systeem tussen injectie- en monsternamplaats, die de dispersie bepalen.

Onder drie verschillende omstandigheden werden deze aspecten onderzocht.

- 1) Met behulp van een fysisch circulatiemodel zonder recirculatie (open systeem) werden uitsluitend primaire dilutiecurven verkregen.
- 2) In een onderzoek bij patienten naar de mate van longoedeem werd het indicatortransport onderzocht in het intra- en extravasculaire compartiment.  
Voor de interpretatie van de resultaten uit deze metingen werden bovendien een aantal voor de problematiek relevante modellen uit de literatuur onderzocht.
- 3) In twee dierexperimenten met jonge biggen werden door dubbele insputtingen van indicator bimodale ongenormeerde kansdichtheidsfuncties verkregen.  
De resultaten uit het laatst genoemde onderzoek zijn van belang voor een zo nauwkeurig mogelijke interpretatie van indicatorverduunningscurven, zoals deze verkregen worden bij cardiale links → rechts en rechts → links shunts.

Op grond van de resultaten uit deze onderzoeken worden de volgende aspecten aan een beschouwing onderworpen.

- 1) De keuze van de bij de aanpassingsprocedure te gebruiken ongenormeerde random walk of diffusie met drift functie.

- a) De kansdichtheidsfunctie voor eerste passagetijden (EPT).
  - b) De local density random walk kansdichtheidsfunctie (LDRW).
- 2) De voorwaarden en theoretische basis voor nauwkeurige metingen van links  $\rightarrow$  rechts en rechts  $\rightarrow$  links shunts, waarbij onder andere gebruik wordt gemaakt van een computer algoritme voor de convolutie van LDRW verdelingen.
- Dit computer algoritme dient ter beschrijving van een mathematisch model dat kwalitatief met de shuntsituatie is te vergelijken.
- 3) De juistheid van de gemiddelde looptijd van indicatordeeltjes als tijdparameter voor de bepaling van distributievolumina voor de indicator.

## HOOFDSTUK II

### DE AANPASSING VAN INDICATOR-DILUTIECURVEN AAN DE ONGENORMEERDE LDRW-VERDELING.

#### 2.1. Definitie van de aan te passen functieparameters.

Zoals in 1.1 is aangegeven zal als voornaamste model voor de aanpassing van indicator-dilutiecurven de in 1.4.3.2 beschreven ongenormeerde LDRW verdeling worden gebruikt. In hoofdstuk V zal de aanpassing met behulp van dit model vergeleken worden met de aanpassing aan een ongenormeerde EPT verdeling.

De hieronder beschreven aanpassingsprocedure geldt ook voor laatstgenoemde kansdichtheidsfunctie. De concentratie-tijd functie wordt volgens het LDRW model

$$c(t) = \alpha (e^{\lambda/\mu}) (\lambda/2\pi)^{\frac{1}{2}} (u)^{\frac{1}{2}} \exp\{-\frac{1}{2}\lambda(u+u^{-1})\} \quad (2.1)$$

met  $u = \mu/(T-T_0)$

De functieparameters zijn (zie ook 1.4.3.2):

- $\alpha$  : het oppervlak onder de curve zodat  $1/\alpha$  als normeringsfaktor voor de ongenormeerde LDRW verdeling beschouwd kan worden.
- $\mu$  : de looptijd van het mediane deeltje; voor een mediaan deeltje geldt dat een gelijk aantal deeltjes een kleinere respectievelijk grotere looptijd heeft. Bij benadering wordt deze looptijd gegeven door de mediaan van de indicator-dilutiecurve ( $t_m$ ; mediane looptijd; zie ook fig.1.1).
- $\lambda$  : maat voor de scheefheid of asymmetrie van de curve, die met  $1/\lambda$  toeneemt.
- $T_0$  : nulpunt van de LDRW verdeling; aan dit tijdstip moeten de looptijden van indicatordeeltjes worden gerelateerd om een

optimale aanpassing van een experimentele indicator-dilutie-curve te verkrijgen.

## 2.2. Belang van $T_0$ als parameter.

Bij de aanpassing van indicator-dilutiecuren aan ongenormeerde kansdichtheidsfuncties worden de looptijden meestal gerelateerd aan een experimenteel te definiëren tijdstip. Hiervoor bestaan verschillende mogelijkheden.

a) Het verschijningstijdstip.

Dit tijdstip wordt o.a. als referentie gebruikt bij de gamma-functiebenadering.

b) Het injectietijdstip.

Dit tijdstip wordt als referentie gebruikt o.a. door Norwich en Zelin (1970) bij hun diffusie met drift benadering.

c) Het piek concentratietijdstip.

Stow en Hetzel (1954) gaan uit van het piek concentratietijdstip als behorend bij de mediaan van een lognormale verdeling en refereren hier aan de overige looptijden.

Thompson et al. (1964) en Cohn en del Guercio (1967) geven aan, dat alleen bij curven met een steil opstijgend been (asymmetrische curven) de keuze van het verschijningstijdstip als tijdreferentie een nauwkeurige aanpassing van experimentele curven bij de gamma-functiebenadering mogelijk maakt.

Wise (1966) benadrukt voor de lognormale verdeling dat het nulpunt hiervan altijd later is dan het injectietijdstip en dat voor een optimale aanpassing de  $T_0$  bepaald moet worden, die als virtueel nulpunt voor de indicator-dilutiecurve beschouwd kan worden. De noodzaak tot schatting van deze  $T_0$  bij de LDRW aanpassing werd als volgt aangetoond:

In de beginfase van het onderzoek werden een aantal curven zonder of met verwaarloosbare invloed van de recirculatie aangepast aan

een LDRW verdeling. Het betrof 3 curven bepaald met een circula-  
tiemodel en 3 bepaald tijdens een dierexperiment.

Daar in goede benadering het oppervlak bekend was en het verschij-  
ningstijdstip als  $T_0$  werd gedefiniëerd moesten bij de aanpassings-  
procedure alleen  $\lambda$  en  $\mu$  worden geschat.

De som van de kwadratische verschillen tussen experimentele en aan-  
gepaste concentratiewaarden (residuale kwadratensom) werd gemini-  
maliseerd met behulp van de Regula Falsi methode voor 2 variabelen  
(Ostrowski, 1966, blz. 239). Voor deze aanpassing werd een pro-  
gramma in "Algol" geschreven.

De resultaten van twee van deze aanpassingen zijn weergegeven in  
fig. 2.1.a en b. De residuale kwadratensom bleek sterk af te hangen  
van de  $T_0$  keuze. De relatieve verandering van deze "best fit"  
parameter is in figuur 2.2 aangegeven als functie van de  $T_0$ , zoals  
gerelateerd aan het injectietijdstip.

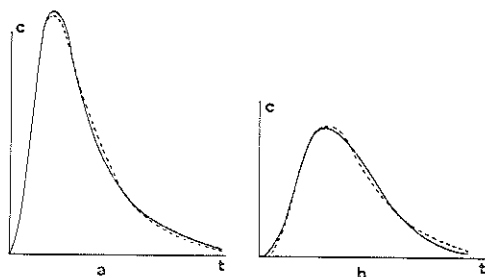


Fig.2.1. LDRW aanpassing met behulp van een Regula Falsi methode  
van respectievelijk een in vitro curve (a) en een dier-  
experimentele curve (b). De curven zijn genormeerd en  
als  $T_0$  is het verschijningstijdstip gekozen (oorsprong  
van de grafieken). ——— experimentele curve;  
----- LDRW aanpassing.



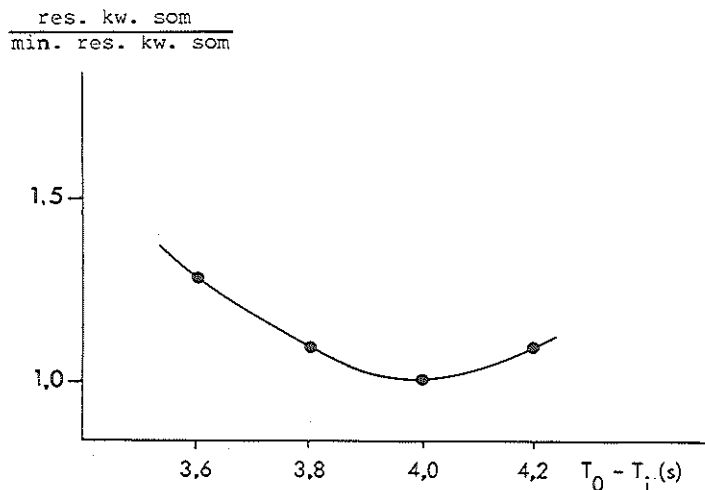


Fig. 2.2. Relatieve afhankelijkheid bij de curve in fig.

2.1.a. van de residuale kwadratensom van de  $T_0$  keuze bij de aanpassingsprocedure.

In hoofdstuk III zijn ter vergelijking in fig. 3.6 drie experimentele modelcurven en de LDRW aanpassing aangegeven bij een schatting van  $\alpha$ ,  $\lambda$ ,  $\mu$  en  $T_0$  met de in 2.3 beschreven aanpassingsprocedure.

### 2.3. De kleinste kwadraten aanpassing; principe van de Gauss-Newton methode.

Bij aanpassing van een experimentele indicator-dilutiecurve aan een LDRW verdeling geldt:

$$c(t) = f(t; \theta) + e(t) \quad (2.2)$$

met  $c(t)$  = experimenteel gevonden concentratiewaarde op tijdstip  $t$

$f(t, \theta)$  = ongenormeerde LDRW verdeling als functie van de tijd en een parametervector

$\theta$  = parametervector, te schrijven als (4,1)matrix met als rijvectoren  $\alpha$ ,  $\lambda$ ,  $\mu$  en  $T_0$

$e(t)$  = foutterm

Als  $n$  op equidistante tijdsintervallen gelegen discrete meetpunten voor de aanpassing worden gebruikt dan wordt de residuale kwadratensom  $R$ :

$$R(\theta) = \sum_{t=1}^n \{c(t) - f(\theta, t)\}^2 \quad (2.3)$$

De te schatten waarde van  $\theta$  is die, waarvoor  $\partial R(\theta)/\partial \theta$  gelijk is aan nul (kleinste kwadraten aanpassing).

$R(\theta)$  is een niet lineaire functie van  $\theta$ . Voor de aanpassing is gebruik gemaakt van de linearisatie of Taylor serie methode (Gauss-Newton methode). Deze wordt o.a. beschreven door Draper en Smith (1966, blz. 267) en zal hier alleen beknopt worden weergegeven. Wordt de functie  $f(\theta, t)$  ontwikkeld in een Taylor reeks om het punt  $f(\theta_0, t)$  waarin de  $\theta_0$  vektor een startwaarde vormt voor de te schatten  $\theta$  vektor dan wordt bij weergave van de reeks tot en met de eerste partiële afgeleiden:

$$f(\theta, t) = f(\theta_0, t) + \sum_{i=1}^4 \left\{ \partial f(\theta, t) / \partial \theta_i \right\}_{\theta=\theta_0} (\theta_i - \theta_{i,0}) \quad (2.4)$$

Het op te lossen stelsel lineaire vergelijkingen wordt nu gegeven door:

$$c(t) - f(\theta_0, t) = \sum_{i=1}^4 \left\{ \partial f(\theta, t) / \partial \theta_i \right\}_{\theta=\theta_0} \Delta \theta_i + e(t) \quad (2.5)$$

met  $\Delta \theta_i = \theta_i - \theta_{i,0}$  als de onafhankelijke variabele.

Deze vergelijking is van de vorm

$$Y = X\beta + \varepsilon \quad (2.6)$$

met

$Y = (n, 1)$  matrix, bepaald door de experimentele meetgegevens

$X = (n,4)$  coördinatenmatrix  
 $\beta = (4,1)$  matrix voor de te schatten onafhankelijke variabelen  
 $\varepsilon = (n,1)$  matrix voor de ruisvektor

Vergelijking 2.6 is met standaard lineaire regressietechnieken op te lossen (Draper en Smith, 1966); met de hiermee geschatte  $\Delta\theta_1$  wordt de startwaarde ( $\theta_0 + \Delta\theta_1$ ) voor de volgende iteratie gegeven. Als de bij de regressie gevonden residuale kwadraten-som bij twee opeenvolgende iteraties binnen een vooraf vast-gestelde tolerantie afneemt wordt de dan gegeven  $\theta$  vektor als "best fit" beschouwd.

Voor de bovenbeschreven aanpassingsprocedure was een sub-routine in "Fortran" beschikbaar (Sampson; biomedical computer programs, BMD X 85, Univ. Cal. Press, 1975). In vrijwel alle voor dit proefschrift bewerkte curven, bleek deze aanpassings-procedure snel naar de gewenste  $\theta$  schatting te convergeren. In de enkele gevallen, dat divergentie of langzame convergen-tie optrad kon door een gewijzigde initiele schatting (zie 2.4) alsnog een  $\theta$  schatting uitgevoerd worden.

#### 2.4. Bepaling van de startwaarden voor de kleinste kwadraten aan-passing.

Wise (1966) heeft een eenvoudige grafische methode aangegeven om het oppervlak onder een indicator-dilutiecurve te schatten, uitgaande van de interpretatie van de curve als een ongenor-meerde lognormale verdeling. De gegevens, benodigd voor deze schatting, werden verkregen uit de inflectiedriehoek (fig. 2.3.a). Deze driehoek wordt gevormd door de raaklijnen in de buigpunten van het opstijgende en afdalende deel van de curve (inflectie-tangenten) en het door deze raaklijnen afgesneden deel van de

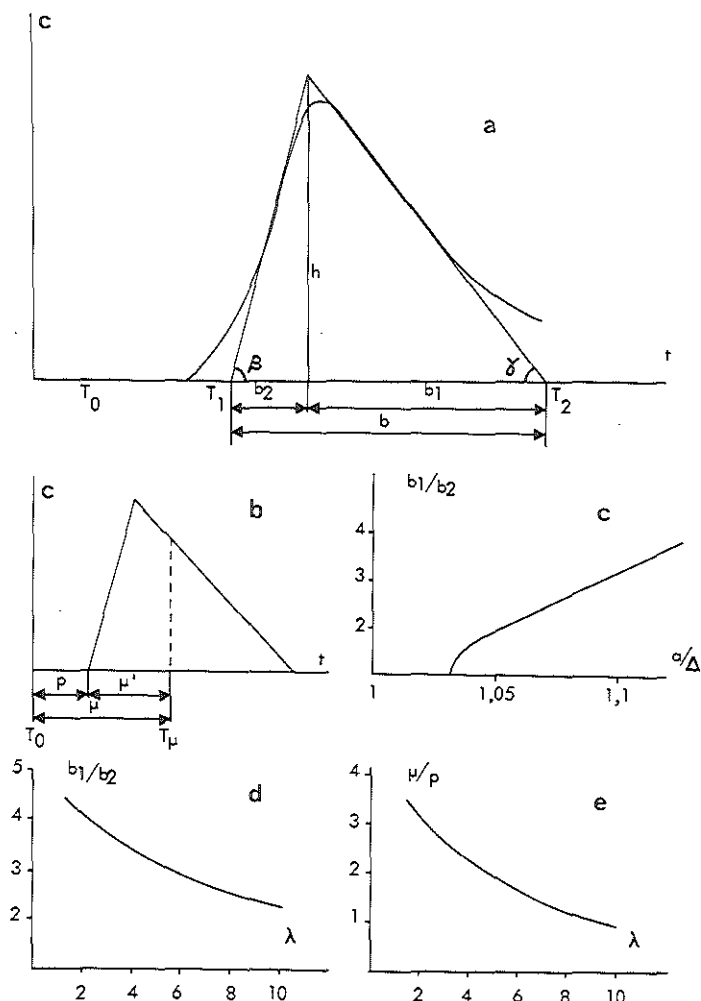


Fig. 2.3. Bepaling van de startwaarden voor de LDRW aanpassing met behulp van de Gauss-Newtonmethode op grond van de interpretatie van de curve als een lognormaalverdeling.

- variabelen uit de inflectiedriehoek, die voor de berekening nodig zijn
- schatting van de mediaan ( $\mu'$ ) van de inflectiedriehoek ( $\mu' = b - \sqrt{0,5bb_2}$ )
- schatting van  $\alpha$  uit het oppervlak ( $\Delta$ ) van de inflectiedriehoek
- schatting van  $\lambda$
- schatting van  $\mu$ : Hiervoor wordt eerst de verhouding  $\mu/p$  (zie fig. b) geschat uit de experimenteel gevonden relatie hiervan met  $\lambda$ . Met behulp van de waarde van  $\mu'$  ( $=\mu-p$ ) is hieruit  $\mu$  en  $T_0$  te schatten (zie fig. b). Voor verdere toelichting zie tekst.

tijdas.

In figuur 2.3.a definiëren we:  $\text{tg}\gamma = |h/b_1|$ ,  $\text{tg}\beta = h/b_2$  en  $\Delta =$  oppervlak onder de inflectiedriehoek. Wise gaf de verbanden aan tussen  $b_1/b_2$  en respectievelijk  $\alpha/\Delta$  en  $\lambda$  (fig.2.3.c en fig.2.3.d). De invoerschatter voor  $\mu$  werd bepaald via de mediaan van de inflectiedriehoek ( $\mu'$ , fig.2.3.b); de gebruikte vergelijking was  $\mu' = b - \sqrt{0,5bb_2}$  met  $b$  en  $b_2$  als in figuur 2.3.a. Het verband tussen de invoerschatter voor  $T_0$  en de gegevens uit de inflectiedriehoek werd empirisch bepaald uit gesimuleerde curven met variërende parameters  $\lambda$ ,  $\mu$  en  $T_0$ . Er bleek een relatie te bestaan tussen  $(T_\mu - T_0)/(T_1 - T_0)$  en  $\lambda$ . In figuur 2.3.e is deze relatie weergegeven met  $(T_\mu - T_0) \equiv \mu$  en  $(T_1 - T_0) = p$ . Aanvankelijk werden de invoerschatters bepaald door op het oog tekenen van de inflectiedriehoek en het gebruik van de in figuur 2.3 gegeven grafische verbanden. In figuur 2.4.a t/m d zijn voor 6 experimentele curven de met de LDRW aanpassing gevonden parameters (zie 2.3) uitgezet tegen de grafisch bepaalde parameters. Om ook de boven beschreven bewerking te automatiseren is de navolgende procedure ontwikkeld. Door 5 in de tijd equidistante meetpunten, die ongeveer het bovenste 2/3 gedeelte van het opstijgende been en het bovenste 1/3 gedeelte van het afdalende been bestrijken wordt een vierdegraads polynoom berekend met behulp van de methode van Newton (Ollongren, 1971). Tweemaal differentiëren van deze polynoom en nulstellen geeft een vierkantsvergelijking, waarvan de beide wortels de tijdcoördinaten van de buigpunten weergeven. De eerste afgeleiden in deze punten geven de inflectietangenten. Alle gegevens ter definiëring van de inflectiedriehoek zijn nu beschikbaar. Ook de verbanden weergegeven in figuur 2.3.c t/m e zijn uitgedrukt in vierdegraads polynomen zodat via een tweede subroutine de invoerschatters konden worden berekend. Figuur 2.5.a t/m e geeft voor een aantal van de curven uit het longoedeemonderzoek (hoofdstuk VI) met uiteenlopende

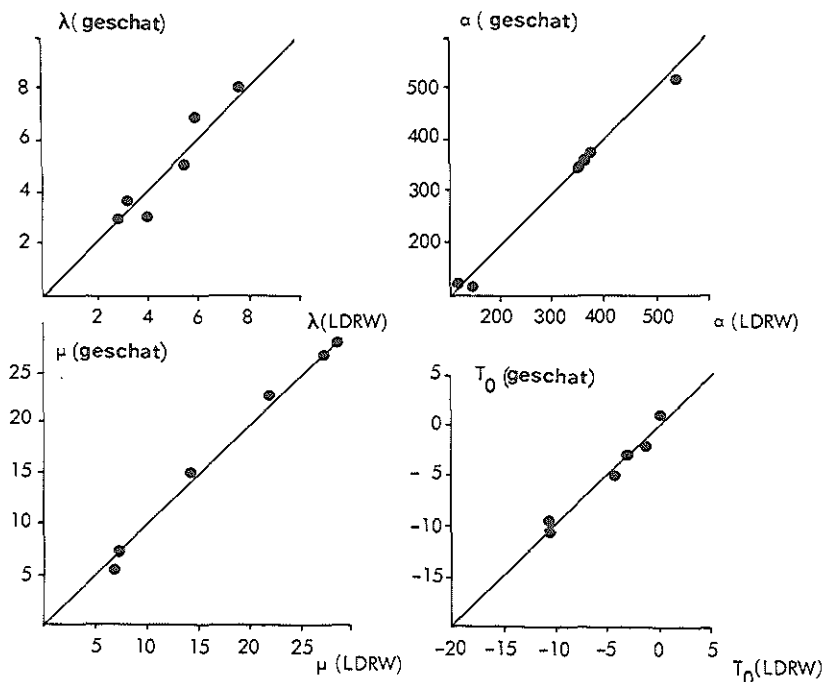


Fig. 2.4. Het verband tussen de grafisch bepaalde startwaarden (op basis van een lognormaalverdeling) en de LDRW aanpassingsresultaten als abciswaarden. Hiervoor zijn 6 experimentele curven van uiteenlopende vorm gebruikt.

vorm het verband tussen de initiële, volgens bovenstaande procedure geschatte waarden voor de parameters en de met de LDRW kleinste kwadraten aanpassing gevonden waarden.

De toelaatbare spreiding in de invoerschatters kan aan de hand van een voorbeeld worden weergegeven. Voor een willekeurige indicatordilutiecurve uit het longoedeemonderzoek waren de kleinste kwadratenschatters  $\alpha = 892$ ,  $\lambda = 4,66$ ,  $\mu = 6,85$ ,  $(T_0 - T_V) = -0,61$ ; de tijdeenheid bedroeg 2 sec., het aantal voor de aanpassing gebruikte meetpunten was 10, voor het laatste gebruikte meetpunt op het afdalende been ( $C_{10}$ ) gold  $C_{10}/C_P = 0,6$  en de gemiddelde afwijking tussen experimentele en aangepaste meetpunten was  $0,02 C_P$ . De Gauss-Newton procedure bleek in maximaal 32 iteraties naar de bovengenoemde schatting te convergeren bij de volgende spreiding in de invoerschatters:  $\alpha$  (200-2000),  $\lambda$  (1-100),  $\mu$  (3-11) en  $(T_0 - T_V)$  -4 tot 5. Bij het onderzoek naar de tolerantie voor één invoerschatter werden voor de overige drie de "best fit" schatters ingevoerd.

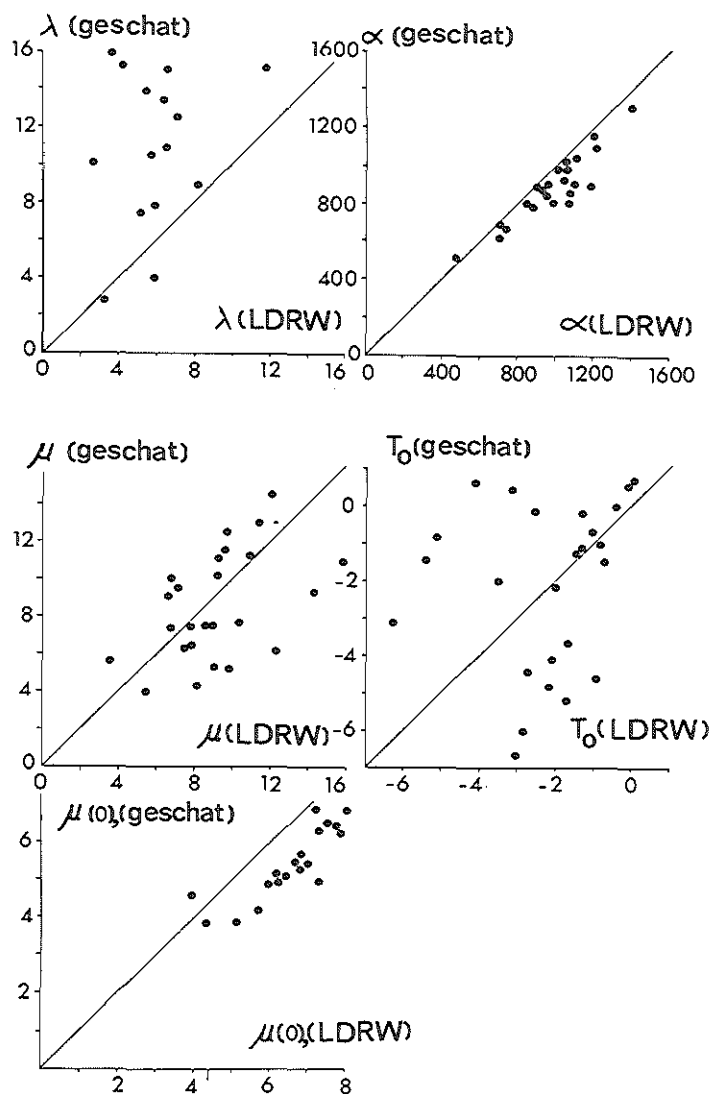


Fig. 2.5. Vergelijking van de startwaarden verkregen met de procedure volgens 2.4 met de meetwaarden volgens de LDRW aanpassing.  $\mu(0)$  is gedefiniëerd als  $(\mu + T_0)$  en geeft de tijd aan tussen  $T = 0$  (verschijningstijdstip) en de mediaan van de curve.

## 2.5. De analyseprocedure voor de aanpassing.

Deze is weergegeven in fig. 2.6.

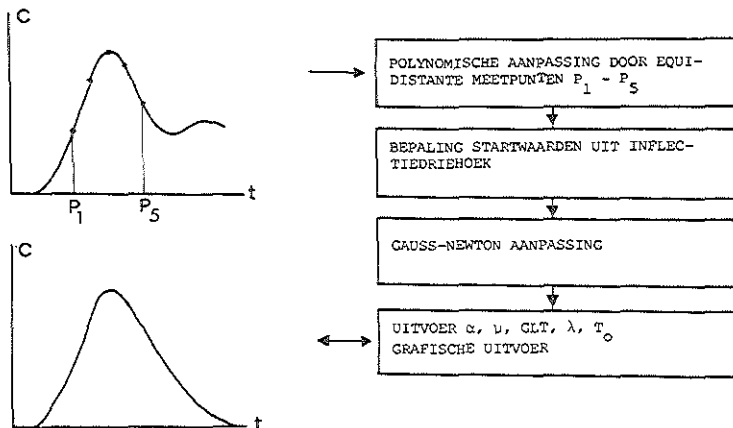


Fig. 2.6. Schematische weergave van de stappen in de LDRW aanpassingsprocedure van een indicator-dilutiecurve.  
 $P_1 \dots P_5$ : tijdcoördinaten van vijf equidistant gekozen concentratiewaarden waardoor een polynoom wordt berekend ter verkrijging van de initiële schatters.

In het kort kan de procedure als volgt worden omschreven:

1. Bepaling van  $n$  meetpunten op discrete equidistante tijdsintervallen vanaf  $T=T_v$ .
2. Selectie van 5 (uit  $n$ ) meetpunten volgens criteria aangegeven in 2.4 en invoer voor bepaling startwaarden. Opgave van het tijdstip voor de eerste van deze meetpunten en het tijdsinterval.
3. Invoer  $n$  meetpunten en startwaarden voor kleinste kwadraten aanpassing.
4. Uitvoer schattingen voor  $\alpha, \lambda, \mu, T_0$  en gemiddelde kwadratische afwijking.
5. Uitvoer aangepaste curve.



## HOOFDSTUK III

### DE PRIMAIRE CURVE

Vergelijking van de local density random walk aanpassing en de semilogaritmische extrapolatiemethode.

#### 3.1. Nauwkeurigheid van de interpretatie bij gebruik van verschillende modellen (literatuurgegevens).

Het optreden van recirculatie bij experimentele indicator-dilutie curven (zie paragraaf 1.1 en 1.4.1) is de reden dat voor de verkrijging van het primaire oppervlak en de gemiddelde looptijd (GLT) de niet door recirculatie gestoorde meetgegevens uit de curve aangepast moeten worden op grond van een modelvoorstelling van het dispersieproces. Harris en Newman (1970) vergeleken en analyseerden een aantal van deze modellen. Zij maakten onderscheid tussen compartimentele en distributieve modellen. Voorbeelden van compartimentele modellen zijn die van Newman et al. (1951) en Schlossmacher et al. (1967); zie paragraaf 1.4.1. De gammafunctiebenadering (paragraaf 1.4.2.1) werd ook tot deze groep gerekend. Onder de distributieve modellen worden de in paragraaf 1.4.3 besproken random walk of diffusie met drift modellen gerekend. Harris en Newman vonden, dat de aanpassing van de verschillende modellen aan experimentele indicator-dilutiecurven een vergelijkbare nauwkeurigheid gaf van de schattingen van het oppervlak en de GLT; als aanpassingsmethode werd een niet lineaire regressie-analyse met behulp van de methode der kleinste kwadraten gebruikt.

Met behulp van een theoretische vormanalyse en door bewerking van meer dan 200 experimentele curven uit verschillende laboratoria onderzocht Wise (1966) de aanpassingsnauwkeurigheid van respectievelijk de gammafunctie, de lognormale verdeling en de

random walk met drift verdelingen. De experimentele curven waren onder verschillende meetomstandigheden verkregen (injecties in de a. pulmonalis, de v. cava superior en de v. brachialis en monstername in de a. brachialis). De overeenkomst in de aanpassingsnauwkeurigheid is zodanig dat Wise suggereert om voor deze verdelingen één algemene benaming, scheve normale verdeling, in te voeren. Een essentieel verschil tussen de compartimentele en de distributieve modellen is dat bij de eerste groep op een aantal plaatsen in het systeem volledige menging wordt verondersteld waarbij in de verbindingen tussen deze compartimenten geen verandering van de dispersie plaats vindt; de distributieve modellen veronderstellen een dispersieproces, dat continu doorgaat tijdens de passage van het injectie- naar het monsternamepunt. Een nauwkeurige aanpassing van een random walk - of diffusie met drift proces aan een curve betekent dat het dispersieproces door één effectieve longitudinale diffusie- of dispersiecoëfficiënt te beschrijven is. Uit de resultaten van bovengenoemde onderzoekers en ook volgens onder anderen Sheppard (1961) en Norwich en Zelin (1970) blijkt dit in vrijwel alle meetomstandigheden het geval te zijn; alleen bij te scheve curven ( $\lambda < 1$ ) wordt hier in mindere mate aan voldaan (voor dit laatste zie paragraaf 5.7 en 7.4.5).

Harris en Newman beschrijven dispersie als "non ideal mixing". De wijze waarop deze tot stand komt (verschillende weglengten voor indicator, turbulentie, mengkamers) blijkt dus met behulp van één parameter te beschrijven te zijn waarbij volgens hen geen discriminatie tussen de effecten mogelijk is. In hoofdstuk VII (paragraaf 7.7) zal echter aangetoond worden dat bij de random walk modellen de parameter  $\lambda$  informatie kan verschaffen over de "overall" bijdrage van zowel diffusie- als convectietransport in een systeem. Zonder dat Harris en Newman hier kwantitatief op in gaan suggereren zij dat door de nauwere relatie met de fysische eigenschappen van het systeem het gebruik van deze modellen te prefereren is boven

dat van compartimentele modellen.

De veruit meest gebruikte methode ter schatting van de primaire curve en de GLT is de semilogaritmische extrapolatiemethode (zie paragraaf 1.4.1). Bijzonder veel onderzoek is verricht naar de nauwkeurigheid van deze methode; samenvattingen hiervan worden onder andere gegeven door Dow (1956), Zierler (1962) en ten Hoor (1969). Alle onderzoeken geven aan, dat deze aanpassing een overschatting geeft van zowel het primaire oppervlak als de GLT; de reden van deze overschatting is reeds beschreven in paragraaf 1.4.1 en wordt direct inzichtelijk uit figuur 1.3. Desondanks zijn er diverse "cardiac output computers" beschreven, die alle van deze methode uitgaan en de extrapolatie uitvoeren op grond van een analoge of digitale berekening van de tijdconstante behorend bij het schijnbaar onvervormde gedeelte van het afdalende been. Voorbeelden hiervan geven Coleman en Criddle (1970) en recentelijk Daskalov et al. (1978).

### 3.2. Methoden ter correctie voor de recirculatieinvloed.

#### 3.2.1. Benaderingsmethoden.

Gerst et al. (1957) namen aan dat het verschil tussen de verschijnings-tijd voor de primaire curve (fig. 1.2) en de verschijnings-tijd voor de eerste recirculatiecurve (begin van de recirculatie-invloed op de primaire curve) onafhankelijk was van de plaats van injectie. Injectie in de aorta ascendens en monstername in een perifere arterie gaf door de kleine GLT van de primaire curve een nauwkeurige schatting van dit verschil. De plaats van afwijking van een lineaire relatie voor de semilogaritmische extrapolatie werd beschouwd als de start van de recirculatieinvloed.

Door vergelijking van het boven aangegeven verschil met dat bij gebruik van veneuze injectieplaatsen kon de afwijking in de

schatting van dit punt worden bepaald. De overschatting van de circulatietijd nam toe bij een meer perifeer veneus gelegen injectieplaats (a. pulmonalis versus perifere vene) en was zodanig dat de benadering in de praktijk onbruikbaar bleek.

Arkema (1963) vergeleek de curven, die bij patienten waren opgenomen in een perifere arterie na injectie in een perifere vene en de a. pulmonalis.

Bij de "a. pulmonalis" curven was de verhouding tussen de minimumconcentratie en de piekconcentratie (fig. 1.2) dusdanig dat een schatting van het verschil tussen de verschijningstijden voor primaire en eerste recirculatiecurve met een nauwkeurigheid van 1 seconde mogelijk was. Dit verschil werd gebruikt bij de semilogaritmische extrapolatie van de perifeer veneuze curven om het startpunt van de recirculatie te schatten. In een serie metingen bij één patient kon zodoende een grotere nauwkeurigheid bereikt worden bij het vervolgen van het hartminuutvolume.

### 3.2.2. Toepassing van het convolutieprincipe.

De toepassing van het convolutieprincipe bij de beoordeling van recirculatieinvloed kan worden toegelicht aan de hand van figuur 3.1.

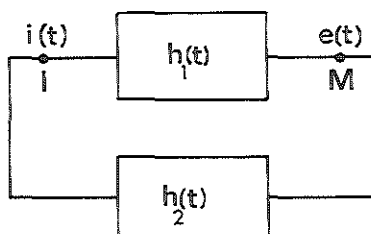


Fig. 3.1. Schematische voorstelling van het convolutieprincipe ter beoordeling van de invloed van recirculatie op een primaire curve.  $i(t)$  is de genormeerde concentratie-tijd relatie bij injectie van indicator;  $h_1(t)$  is de overdrachtsfunctie voor het systeem tussen injectie- en monsternamepunt;  $e(t)$  is de genormeerde primaire curve;  $h_2(t)$  is de overdrachtsfunctie voor het gedeelte van de systeemcirculatie tussen monstername- en injectiepunt.

Op grond van de beschouwing in de vorige paragraaf kan bij aanname van één effectieve (longitudinale) diffusiecoëfficiënt voor het hele systeem tussen injectie- en monsternameplaats de overdrachtsfunctie hiervoor ( $h_1(t)$ ) door één functie (bijvoorbeeld de LDRW verdeling) worden beschreven. Definiëert men verder de overdrachtsfunctie voor de systeemcirculatie tussen monstername en injectieplaats als  $h_2(t)$  en de ingangsfunctie van het systeem als  $i(t)$  dan kan de genormeerde primaire indicator-dilutiecurve met een convolutie-integraal worden beschreven.

$$e(t) = \int_0^t i(q) h_1(t-q) dq = i(t) * h_1(t) \quad (3.1)$$

De concentratie-tijdfunctie wordt gegeven door vermenigvuldiging van de relatie met het quotient  $m/\dot{Q}$  waarin  $\dot{Q}$  het hartminuutvolume en  $m$  de geïnjecteerde indicatormassa voorstelt;  $q$  is een arbitraire integratievariabele; het tweede lid van de vergelijking is een weergave volgens de in de systeemtheorie gebruikelijke notatie. Zierler (1962) geeft een uitvoerige beschrijving van het convolutieprincipe in relatie tot indicator-dilutiemetingen. De verstoring van  $e(t)$  door voor de eerste maal recirculerende indicatordeeltjes wordt gegeven door de tweede term in het rechterlid van de vergelijking

$$e'(t) = i(t) * h_1(t) + i(t) * h_1(t) * h_2(t) * h_1(t)$$

met  $e'(t)$  = curve met inbegrip van eerste recirculatie. (3.2)

Deze vergelijking wordt de Volterra integraal genoemd (Sheppard, 1962). In appendix 3 zal worden aangegeven hoe, bij bekende  $i(t)$ ,  $h_1(t)$  en  $h_2(t)$ , de functie  $e(t)$  kan worden berekend met behulp van cumulanten of met behulp van Laplace transformaties.

Op het bovenstaande berusten een aantal benaderingen voor het corrigeren van een experimentele curve voor recirculatie-invloed; twee hiervan zullen kort worden besproken.

Sheppard et al. (1968) injecteerden bij dierexperimenten in het rechterventrikel en bepaalden simultaan indicator-dilutiecurven in de aorta en het rechteratrium. Volgens formule 3.2 kan de ongenormeerde rechteratriumcurve beschouwd worden als  $C_1(t) * h_1(t) * h_2(t)$  waarbij  $C_1(t)$  de concentratie-tijdcurve bij injectie voorstelt.

De primaire curve wordt geschat met behulp van de SLE methode; hierna wordt de zo gevonden curve aangepast aan een ongenormeerde eerste passagetijdenverdeling (paragraaf 1.4.3.1) en zo wordt een uitdrukking voor  $C_1(t) * h_1(t)$  gevonden. Convolutie hiervan met de rechteratriumcurve geeft een schatting van de tweede term in formule 3.2. Door subtractie van deze curve van de indicator-dilutiecurve met recirculatie-invloed kan een nieuwe en nauwkeuriger schatting van  $C_1(t) * h_1(t)$  worden verkregen; dit iteratieve proces wordt voortgezet tot een optimale aanpassing is verkregen binnen vooraf gestelde grenzen.

Maseri et al. (1970) bepaalden de overdrachtsfunctie voor het longvaatbed door respectievelijk te injecteren in de a. pulmonalis en het linker atrium en te bemonsteren in de aorta. Als wordt aangenomen dat de ingangsfunctie voor de metingen ( $i(t)$  in fig. 3.1) als een ongenormeerde impulsfunctie of  $\delta$  functie is te beschouwen (paragraaf 1.2) dan is de convolutie-integraal als volgt te omschrijven.

$$C(t)_{AP} = h(t)_{LVB} * C(t)_{LA} \quad (3.3)$$

$C(t)_{AP}$  = curve, verkregen na injectie in arteria pulmonalis

$h(t)_{LVB}$  = overdrachtsfunctie voor het longvaatbed

$C(t)_{LA}$  = curve, verkregen na injectie in het linker atrium.

Maseri et al., (1970) gebruikten de volgende uitdrukking voor de berekening van de waarde van de overdrachtsfunctie binnen een discrete tijdsinterval. Deze vergelijking is afgeleid van de numerieke vorm van de convolutie-integraal (formule 3.1).

$$h(n)_{LVB} = [C(n)_{AP} - \sum_{i=2}^n h(n+1-i)_{LVB} \cdot C(i)_{LA}] / C(1)_{LA} \quad (3.4)$$

waarin  $n$  = de rangorde van de discrete tijdsintervallen

$i$  = de sommatie index

$C(1)$  = concentratie gedurende het eerste bemonsterde tijdsinterval.

Berekening van  $h(n)_{LVB}$  via de berekening van  $h(1)_{LVB}$ ,  $h(2)_{LVB}$  etc. wordt numerieke deconvolutie genoemd. Zoals uit de formule 3.4 is af te leiden cumuleren onnauwkeurigheden in de afzonderlijke  $C_{LA}$  en  $C_{AP}$  waarden zodat vooral voor grote  $n$  onnauwkeurige schattingen van  $h(t)_{LVB}$  worden verkregen; Maseri et al. schatten dan ook de staart van de curve door het op het oog uitmiddelen van de fluctuaties hierin. Op de onnauwkeurigheid van numerieke deconvolutie in het algemeen werd onder andere ook door Brans en Sparreboom (1975) en van Duyl (1978) gewezen. Maseri et al. trachtten een maximale nauwkeurigheid te verkrijgen door de keuze van een grote  $C(1)_{LA}$  waarde, van tijdsintervallen gelijk aan de lengte van de hartcyclus en van een minimale vervorming der curven veroorzakend monsternamen- en meetstelsel. Desondanks werd vaak na reconvolutie van  $h_{LVB}$  en  $C_{LA}$  een van de experimentele curve afwijkende  $C_{AP}$  gevonden; deze functie werd dan door een trial and error benadering bijgesteld waarna de gehele procedure werd herhaald.

### 3.3. Doelstelling voor de metingen.

De in het voorgaande besproken procedures ter correctie voor recirculatie-invloed zijn of onnauwkeurige benaderingen of bij een analytische benadering van het probleem via het convolutieprincipe experimenteel bewerkelijk (Sheppard et al, 1968) of onnauwkeurig door toepassing van een numerieke deconvolutie (Maseri et al, 1970). In de praktijk is, afhankelijk van het begin van de vervorming der curven door recirculatie, een variërende hoeveelheid experimentele niet door recirculatie mede bepaalde gegevens voor extrapolatie of aanpassing van de curven aanwezig. In het navolgende zal onderzocht worden in hoeverre de nauwkeurigheid van de SLE methode versus de LDRW aanpassing hierdoor wordt beïnvloed. Bovendien zal uitgaande van de beschrijving van de curven als ongenormeerde LDRW



verdelingen theoretisch de lineariteit van de logarithmische relatie voor het afdalende been worden onderzocht. Voor het verkrijgen van curven zonder recirculatie waarbij tevens de  $\lambda$  parameter kan worden ingesteld, zal gebruik gemaakt worden van een circulatiemodel.

### 3.4. Generering, selectie en bewerking van modelcurven in het open systeem.

#### 3.4.1. Het circulatiemodel.

Het gebruikte circulatiemodel is schematisch weergegeven in fig. 3.2.a.

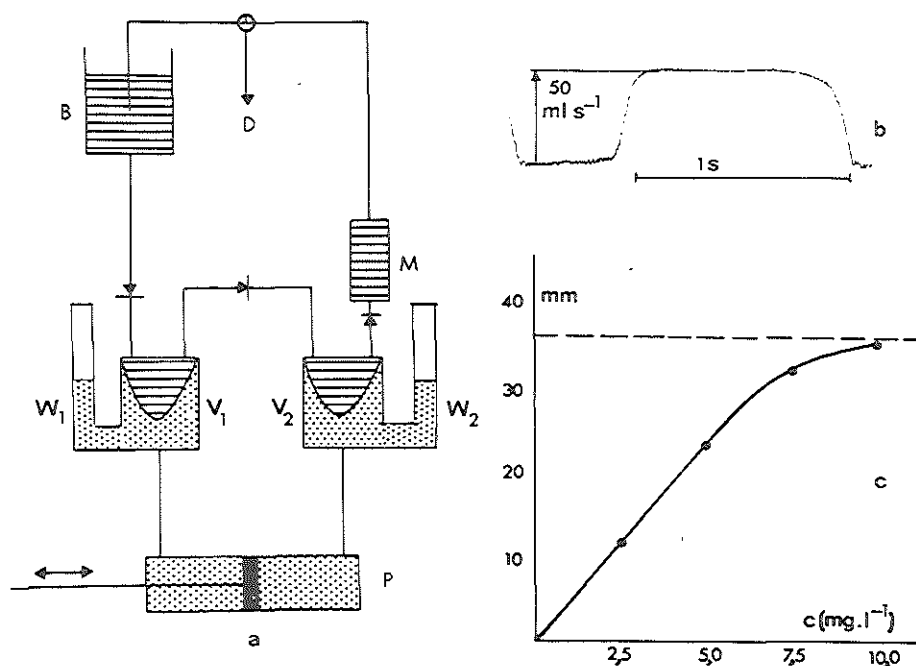


Fig.3.2. a: Schematische weergave van het gebruikte circulatiemodel.  $V_1$  en  $V_2$  "ventrikels"; D, drain; B, buffervat; M, mengvat (geribde soepele slang); P, pistonpomp;  $W_1$  en  $W_2$ , windketels.  
 b: Registratie van de stroomsterkte voor  $V_1$  bij een pomp-frequentie van  $40 \text{ min}^{-1}$  (el.magn.flowmeter; cannulating probe).  
 c: Voorbeeld van een ijkgrafiek voor "Evans blue" concentraties zoals gemeten met de spectrofotometer volgens Arkema (1963); ----, uitslag behorend bij 10% van de licht-donkersprong.

De circulatie van de vloeistof is bewerkstelligd met behulp van een tweede vloeistof (aandrijvende vloeistof) welke volledig gescheiden was van de circulerende vloeistof; voor beide vloeistoffen werd leidingwater gebruikt.

Met behulp van een buffervat werd een instelbare recirculatie-invloed bereikt; aftappen van de vloeistof via een drain voor het buffervat gaf een open systeem waarbij door het opvangen van de vloeistof in een maatcilinder een meting van de stroomsterkte van de circulerende vloeistof mogelijk was voor ijkdoeleinden. De drijvende vloeistof bekrachtigde twee samendrukbare vloeistofreservoirs (te vergelijken met artificiële ventrikels) waarbij slagvolume en pompcyclustijd instelbaar waren. Het slagvolume was, mede afhankelijk van de pompfrequentie, instelbaar tussen nul en 100 ml; de pompfrequentie was te variëren van nul tot  $80 \text{ min}^{-1}$ . Om te grote drukken in de circulerende vloeistof te voorkomen en om (voor andere doeleinden dan de te beschrijven metingen) een compliantie in het aandrijfsysteem in te voeren waren parallel aan de drijvende vloeistof om de ventrikels twee luchtbuffers (windketels) aangebracht. Met behulp van ventielen kon een pulserende stroming in één richting worden verkregen. Een meer verfijnd circulatiemodel berustend op een vergelijkbaar principe is beschreven door Reul et al. (1974).

Figuur 3.2.b geeft een voorbeeld van de stroomsterkte in de toevoer van  $V_1$  in figuur 3.2.a tijdens een pompcyclus.

De meting is uitgevoerd met behulp van een "cannulating probe" van een electromagnetische flowmeter (Fa. Scalar). De afplatting van de curve wordt veroorzaakt doordat door toename van de stroomsterkte de turbulente weerstand in de aanvoerslangen en in de ventielen (zie berekening in het navolgende) een zodanige onderdruk in het "linkerventrikel" veroorzaakte dat een groot gedeelte van de volumeverplaatsing van de pistonpomp uit de linker windketel werd onttrokken. De ingestelde stroomsterkte bij de metingen

bedroeg ongeveer  $2\text{ L min}^{-1}$  terwijl meestal de frequentie op  $40\text{--}60\text{ min}^{-1}$  werd ingesteld.

Injectie van indicator werd altijd uitgevoerd in de passagebuizen in het systeem (binnendiameter ongeveer  $15\text{ mm}$ ).

De graad van turbulentie in deze buizen kan gedefiniëerd worden via het Reynoldsgetal.

$$\text{Re} = \frac{v \rho d}{\eta} \quad (3.5)$$

met  $v$  = lineaire stroomsnelheid ( $\text{cm s}^{-1}$ )

$\rho$  = soortelijke massa van de vloeistof ( $\text{g cm}^{-3}$ )

$\eta$  = kinematische viscositeit ( $0,01$  poise bij  $20^\circ\text{C}$ )

$d$  = buisdiameter ( $\text{cm}$ )

zodat

$$\text{Re} = 150 v \quad (3.6)$$

De overgang van laminaire naar turbulente stroming in gladde buizen vindt plaats bij een Reynoldsgetal van ongeveer  $2000$ . Bij vernauwingen (zoals de ventielen) treedt deze overgang reeds bij een lagere waarde op. In figuur 3.2.b is de maximale stroomsnelheid ongeveer  $30\text{ cm s}^{-1}$ . Onder de meetcondities van de te beschrijven curven is uit deze figuur af te leiden, dat turbulentie aanwezig was over vrijwel de gehele periode waarin stroming optrad. Dit betekent dat aan een belangrijke voorwaarde voor de metingen, volledige menging op minstens één punt in een dwarsdoorsnede van een hoofdtak van de circulatie, in alle gevallen is voldaan.

#### 3.4.2. Het monsternamen- en meetsysteem.

Bij de curven, die in dit hoofdstuk worden bewerkt, is voor de bepaling van de indicatorconcentraties gebruik gemaakt van een door Rodrigo (1963) ontworpen en door Arkema (1963) beschreven densitometer.

De afzuigsnelheid door de cuvette en lengte van de aanvoerende slang werden zo gekozen dat voldaan werd aan de eisen, die Milnor en José (1960) hieraan stelden in verband met de dynamische eigenschappen van het meetsysteem.

#### 3.4.3. Selectie van de modelcurven.

De selectie van de dilutiecurven vond plaats op grond van de vormfactor  $\lambda$ , zoals gedefiniëerd in paragraaf 2.1. Een vergelijking van twee bewerkingen van de curven is onafhankelijk van de schaal-factoren voor het oppervlak (LDRW parameter  $\alpha$ , paragraaf 2.1) en de GLT vanaf  $T_0$  (in het LDRW model  $\mu(1+1/\lambda)$  met  $\mu$  = looptijd van het mediane deeltje). Daarom zijn de vergeleken modelcurven geschaald op gelijke piekconcentratiewaarden. De tijdsintervallen tussen de meetpunten werden zo gekozen dat er van de curven een gelijk aantal meetpunten bemonsterd werd vanaf het verschijnings-tijdstip tot het piekconcentratietijdstip.

Uit een serie modelcurven in het open systeem, bepaald tijdens een onderzoek naar de bruikbaarheid van de methode voor toe-passing bij patiënten, zijn drie curven geselecteerd. De curven zijn weergegeven in figuur 3.3.

De  $\lambda$ -waarden voor de drie curven (figuur 3.3.a, b en c) zijn respectievelijk 1,9, 5,5 en 8,1 bij aanpassing van het maximum aantal bemonsterde meepunten aan een ongenormeerde LDRW verde-ling (respectievelijk  $n = 45$ ,  $n = 40$  en  $n = 34$ ).

#### 3.4.4. Bewerking van de modelcurven.

Het oppervlak van de open curven is planimetrisch bepaald; dit oppervlak werd als het werkelijke oppervlak (referentie oppervlak) beschouwd.

Bij de bewerkingen is een variërend aantal meetpunten gebruikt, gerekend vanaf het verschijnings-tijdstip. De fractionele afwij-

kingen in de oppervlakteschattingen ten opzichte van het werkelijke oppervlak zijn onderzocht als functie van de fractie van de piekconcentratie, waarbij de curven werden afgebroken. Voor de SLE methode werd de raaklijn geschat aan de semilogaritmische presentatie van het afdalende been in het punt waar de curve werd afgebroken. Deze schatting werd uitgevoerd door de regressielijn te bepalen in het segment van de semilogaritmische presentatie dat bepaald werd door het afbreekpunt, het eerst opvolgende en het voorafgaande meetpunt. Figuur 3.4 geeft een voorbeeld van deze extrapolatie bij de curve uit figuur 3.3.b.

De LDRW aanpassing werd door alle meetpunten, tot en met het afbreekpunt, uitgevoerd. De aanpassingsprocedure werd uitgevoerd zoals is beschreven in hoofdstuk II.

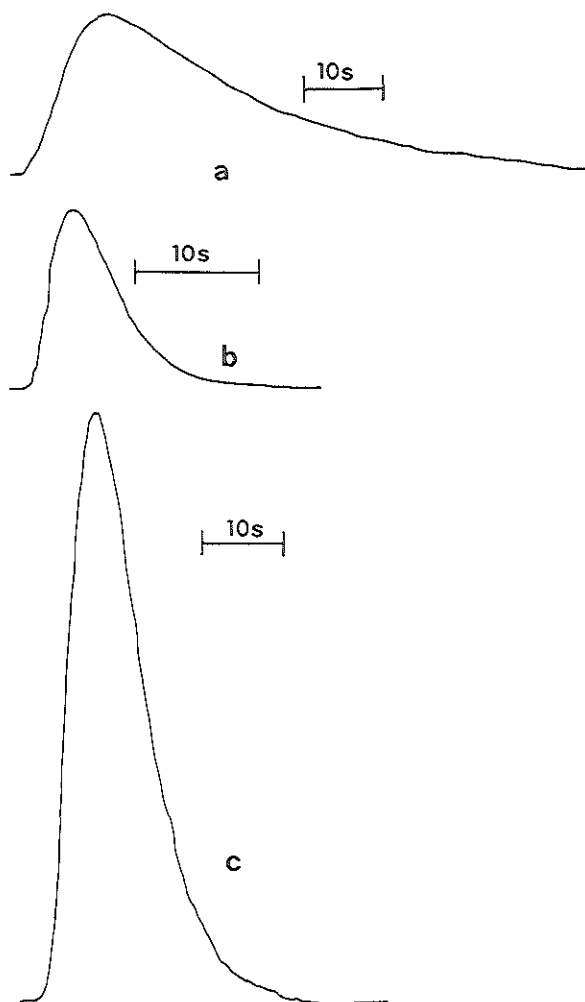


Fig. 3.3. Drie open curven verkregen met behulp van het circulationsmodel uit figuur 3.2. Voor de bewerkingen van de curven zijn de piekconcentraties geschaald op 1000 concentratie-eenheden. Curven a en c zijn opgenomen met patent blauw; curve b is opgenomen met Evans blue.

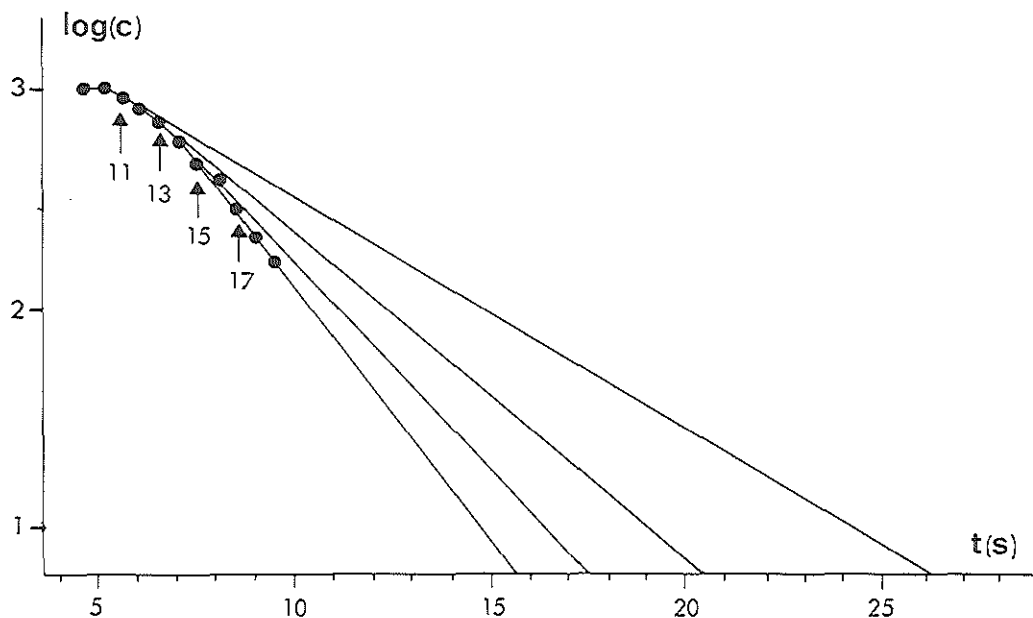


Fig. 3.4. Semilogarithmische extrapolaties van de curve uit figuur 3.3.b bij gebruik van een variërend aantal bemonsterde meetpunten vanaf het verschijningsstijdstip; het aantal gebruikte meetpunten per extrapolatie is in de figuur weergegeven. De lineaire extrapolatie is bepaald als tangent in het afbreekpunt van de curve. De piekconcentratie van de modelcurve is geschaald op 1000 concentratie-eenheden.

#### 3.4.5. Resultaten.

In figuur 3.5 zijn voor de geselecteerde modelcurven de procentuele verschillen tussen het geschatte opp. en het werkelijke opp. uitgezet als functie van de fractie van de piekconcentratie waarbij op het afdalende been de curve werd afgebroken. De curven zijn op verschillende concentratiewaarden, variërend van 0,4 tot 0,9 van de piekconcentratie, afgebroken.

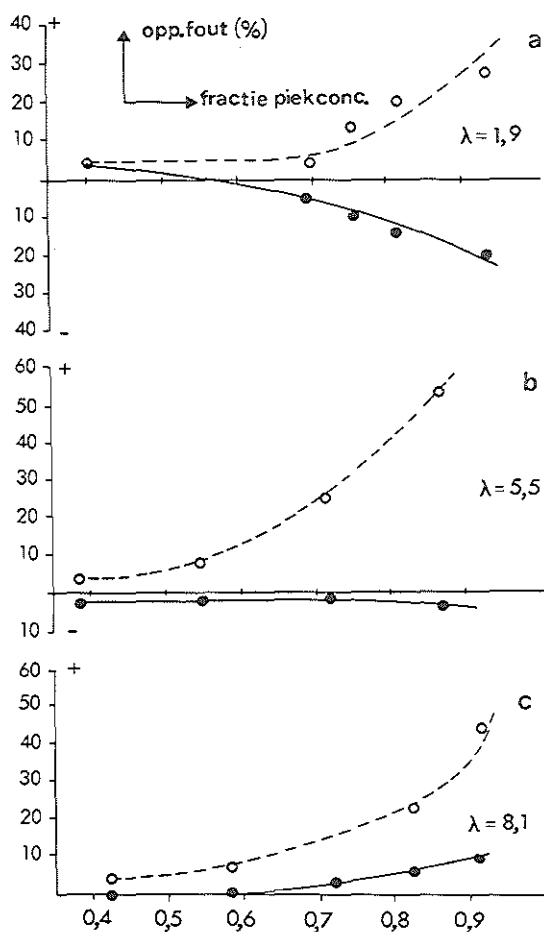


Fig. 3.5. Afwijking van de oppervlakteschatting in % van het werkelijke opp. voor de modelcurven uit fig. 3.3.a, b en c bij afbreken van de curven op verschillende fracties van de piekconcentraties; vergeleken worden de SLE methode (-----) en de LDRW aanpassing (—).



3.5. Kwantitatieve beoordeling van de semilogaritmische extrapolatie van curven met een grote aanpassingsnauwkeurigheid aan het LDRW model.

3.5.1. Doel van de analyse.

In het voorafgaande is de nauwkeurigheid van de LDRW aanpassing en de SLE methode vergeleken bij de bewerking van enkele experimentele modelcurven. Daar reeds in paragraaf 3.1 is gewezen op de uit andere onderzoeken gebleken nauwkeurigheid, waarmee experimentele curven kunnen worden aangepast aan random walk of diffusie met drift verdelingen zal deze aanpassingsnauwkeurigheid worden onderzocht bij de drie curven uit figuur 3.3. De aanpassing werd bij het maximum aantal bemonsterde meetpunten uitgevoerd. Bovendien kunnen uit de ongenormeerde LDRW verdelingsfunctie (formule 2.1) uitdrukkingen worden afgeleid voor de log C(t) versus tijd relatie van het afdalende been. De resultaten van deze bewerkingen zullen worden vergeleken met die uit paragraaf 3.4.4.

3.5.2. Semilogaritmische bewerking van ongenormeerde local density random walk verdelingen.

De ongenormeerde LDRW verdelingsfunctie werd gegeven door

$$C(t) = \alpha (e^{\lambda/\mu}) (\lambda/2\pi)^{1/2} (u)^{1/2} \exp\{-\frac{1}{2}\lambda(u+u^{-1})\} \quad 2.1$$

met

$$u = \mu/(t-T_0)$$

en de parameters als aangegeven in paragraaf 2.1.

Uitgaande van deze vergelijking kan afgeleid worden

$$\text{dat} \quad d \log C(t)/dt = -1/(2t) + (\lambda\mu)/(2t^2) - \lambda/2\mu \quad (3.7)$$

$$\text{en} \quad d^2 \log C(t)/dt^2 = 1/(2t^2) - (\lambda\mu)/t^3 \quad (3.8)$$

Uit deze laatste vergelijking volgt een buigpunt bij de tijdcoördinaat  $t = 2\lambda\mu$ .

### 3.5.3. Resultaten.

In figuur 3.6.a<sub>1</sub> t/m a<sub>3</sub> zijn de drie experimentele curven uit figuur 3.3 aangegeven. Voor de curven met  $\lambda = 5,5$  en  $\lambda = 8,1$  (3.6.a<sub>2</sub> en a<sub>3</sub>) is binnen de nauwkeurigheid van de grafische presentatie geen verschil aan te geven tussen de experimentele en de aangepaste curve. Tabel 3.1 geeft de numerieke gegevens betreffende de aanpassingsnauwkeurigheid.

curve	$\lambda$	Aantal mtpnt.	$\alpha$ (c.e. sec)	$\mu$ (sec)	$T_0$ (sec)	gem.afw. LDRW aanp. (c.e.)	max.afw. LDRW aanp. (c.e.)
a	1,9	45	27264	16,23	-1,29	13,3	40,5
b	5,5	40	6294	5,96	-1,48	8,2	21,6
c	8,1	34	11042	12,70	-3,93	8,6	23,2

Tabel 3.1. Gegevens over de LDRW aanpassing van de drie modelcurven uit fig. 3.3. De piekconcentraties van de drie curven zijn gelijk geschaald op 1000 concentratie-eenheden (c.e). De gemiddelde - en de maximale afwijking van aangepaste t.o.v. experimentele curve zijn uitgedrukt in deze concentratie-eenheden.

De figuren 3.6.b<sub>1</sub> t/m b<sub>3</sub> geven de semilogarithmische presentatie van het afdalende been van de curven, uitgaande van de aangepaste ongenormeerde LDRW verdeling. In figuur 3.6.c<sub>1</sub> t/m c<sub>3</sub> is de helling van deze lijn aangegeven als functie van de fractie van  $C_p$  waarop hij werd bepaald.

Bovendien is de helling bij het buigpunt van de curven weergegeven. De buigpunten van deze semilogaritmische presentatie bevonden zich voor de curven met  $\lambda = 1,9$  ( $\mu = 16,23$  s)  $\lambda = 5,5$  ( $\mu = 5,96$  s) en  $\lambda = 8,1$  ( $\mu = 12,70$  s) op respectievelijk een fractie 0,07 en minder dan 0,01 van de piekconcentraties. Deze buigpunten zijn bepaald door de relatie  $t = 2\lambda\mu$  voor de tijdcoördinaat van het buigpunt te substitueren in de formule voor  $\log c(t)$ . De helling als functie van de fractie van  $C_p$ , vergeleken met de helling in het buigpunt, geeft inzicht in de mate van kromming van de semilogaritmische presentatie van het afdalende been.

### 3.6. Discussie en conclusies.

De resultaten betreffende de aanpassingsnauwkeurigheid van de curven (fig. 3.5 en 3.6) bevestigen de resultaten uit de in 3.1 aangegeven onderzoeken van verschillende auteurs. Bovendien blijkt, zoals reeds onder andere Wise (1966) en Harris en Newman (1970) hebben aangegeven, dat de aanpassingsnauwkeurigheid voor de meest scheve curve ( $\lambda = 1,9$ ) minder goed is dan die voor de twee meer symmetrische curven. Uitgaande van het random walk- of diffusie met drift model is dit als volgt kwalitatief te verklaren. De limietwaarde voor  $\lambda = 0$  betekent een oneindig grote diffusiesnelheid in relatie tot het transport door convectie; de curve behoort dan tot de uitwascurve van één ideaal mengend compartiment te naderen. Deze situatie, ideale menging in één punt van het transportsysteem, is strijdig met het LDRW model dat een gelijke mate van dispersie tussen injectie en monsternamapunt veronderstelt.

Op de geldigheid van dit en andere random walk- of diffusie met drift modellen bij kleine  $\lambda$  waarden wordt in de discussie van hoofdstuk VII nader ingegaan. Bij kleinere  $\lambda$  waarden zal de SLE methode met een vergelijkbare nauwkeurigheid kunnen worden toegepast ten opzichte van de LDRW aanpassing. Uit figuur 3.5 blijkt dienovereenkomstig dat de LDRW aanpassing bij de curve met  $\lambda = 1,9$  slechts een geringe verbetering geeft in de nauwkeurigheid van de oppervlakteschatting in vergelijking met de SLE methode.

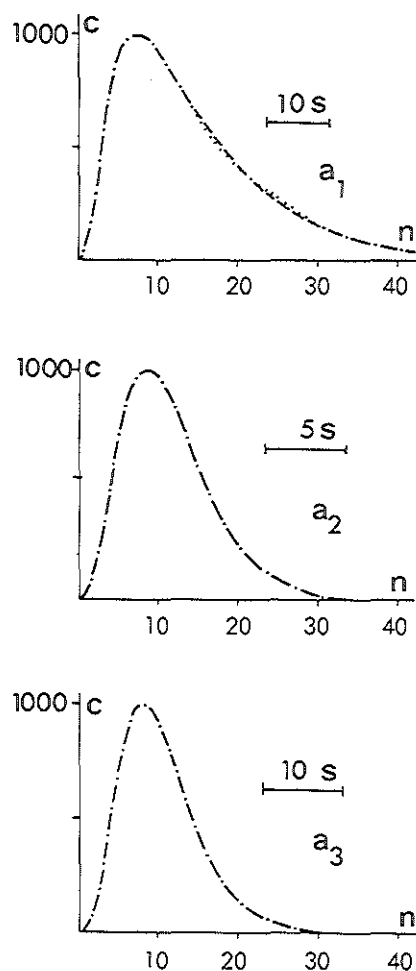


Fig. 3.6. LDRW aanpassingen van de modelcurven uit figuur 3.3.  
 $a_1$  t/m  $a_3$ : presentatie van de experimentele (-----) en  
aangepaste curven (.....); voor  $a_2$  en  $a_3$  vielen deze  
twee binnen de weergavenauwkeurigheid samen (-----).  
De concentratie-assen zijn geschaald op 1000 concentra-  
tie-eenheden voor de piekconcentraties; als abscis waar-  
de is het rangnummer aangegeven van de bemonsterde meet-  
punten.

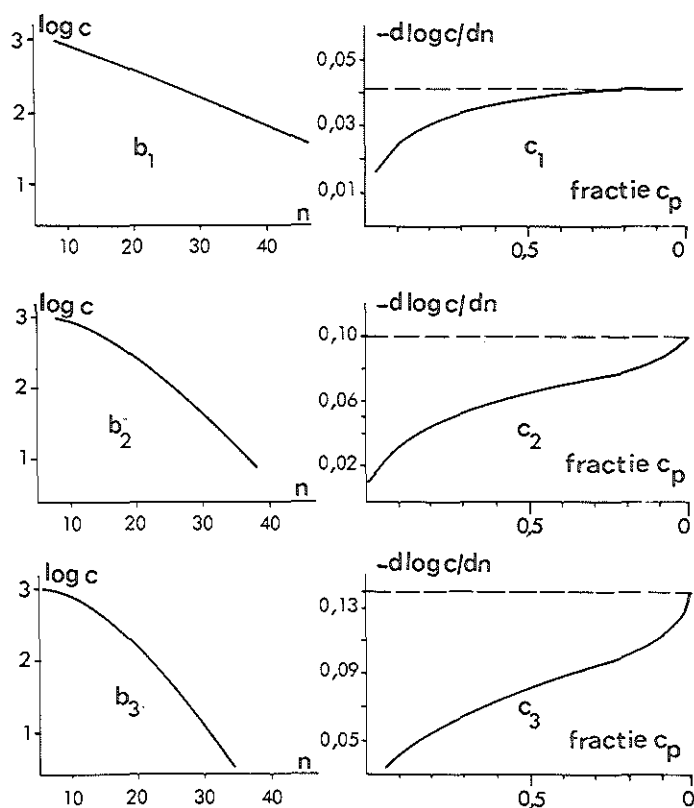


Fig. 3.6. Semilogarithmische bewerking van de LDRW aanpassingen van de modelcurven uit figuur 3.3.  
 $b_1$  t/m  $b_3$ : Semilogarithmische presentaties van de afdalende benen der LDRW aanpassingen uit  $a_1$  t/m  $a_3$ .  
 $c_1$  t/m  $c_3$ : hellingen van de semilogarithmische relaties onder  $b_1$  t/m  $b_3$  als functie van de fractie van de piekconcentraties; ----- helling bij de buigpunten (paragraaf 3.5.2).

Voor de meer symmetrische curven ( $\lambda = 5,5$  en  $\lambda = 8,1$ ) wordt bij afbreekpunten op het afdalende been van respectievelijk 0,9 ( $\lambda = 5,5$ ) en 0,75 maal ( $\lambda = 8,1$ ) de piekconcentratie een oppervlak gevonden

dat minder dan 5% van het werkelijke oppervlak afwijkt.

De SLE methode geeft dan overschattingen van respectievelijk 60 en 20% van het werkelijke oppervlak. Deze overschattingen worden, zoals reeds in paragraaf 1.4.1 vermeld is, veroorzaakt door het convexe verloop van de semilogaritmische presentatie van het afdalende been. Figuur 3.6.c<sub>1</sub> t/m c<sub>3</sub> geven een indruk van de toename van deze convexiteit bij toenemende  $\lambda$  waarden. In termen van het compartimentele model (paragraaf 1.4.1) betekent dit dat de dispersie door meerdere mengvaten in serie moet worden beschreven (vergelijk ook figuur 1.3).

De nauwkeurigheid van de oppervlakteschatting met de LDRW aanpassing bij een gering niet door recirculatie vervormd gedeelte van het afdalende been heeft belangrijke consequenties voor de analyse van bimodale indicator-dilutiecurven zoals die bij de bepaling van shunts in de circulatie worden verkregen. In hoofdstuk VIII zal de toepassing van de LDRW aanpassing bij dergelijke curven worden onderzocht.

De conclusie uit het voorafgaande luidt:

Voor niet te lage waarden van  $\lambda$  ( $\lambda > 2$  of  $Pe > 4$ ) zal de schatting van het primaire oppervlak met de LDRW aanpassing bij een gelijk afbreekpunt op het afdalende been een sterke verbetering van de nauwkeurigheid geven in vergelijking met de semilogaritmische extrapolatiemethode.

## HOOFDSTUK IV

### DE INVLOED VAN RUIS.

#### 4.1. Inleiding.

In formule 2.2

$$c(t) = f(t, \theta) + e(t)$$

werd de foutterm  $e(t)$  gedefiniëerd als het verschil tussen de verwachtingswaarde voor de data, op grond van het model waaraan werd aangepast, en de experimentele data.

De foutterm is afhankelijk van:

- 1) De afwijking tussen de reële- en de modelsituatie.
- 2) Factoren die niet met de modelkeuze samenhangen. Hieronder kunnen o.a. worden verstaan:
  - a. Ruis, zoals veroorzaakt wordt door Poisson fluctuaties bij radioactieve indicatoren.
  - b. Meetfouten, ten gevolge van analyseon nauwkeurigheden bij bepaling van concentratiewaarden. Deze meetfouten ontstaan vooral als de concentratiewaarden in discrete monsters worden bepaald en een gecompliceerde analyse nodig is.
  - c. Fluctuaties, die ontstaan als een curve over discrete tijdsintervallen wordt bemonsterd terwijl er met de hartwerking samenhangende stroomsterktefluctuaties aanwezig zijn.

Zoals beschreven is in 3.1 en mede zal blijken uit de resultaten van hoofdstuk VII en VIII is het LDRW model een goede benadering voor het dispersieproces bij indicator-verdunningsmetingen.

Voorbeelden van de fouten onder 2 a en b zijn aangegeven in figuur 6.3 bij een  $^{131}\text{I}$  albumine en een THO curve; voorbeelden van de fout onder 2.c worden in fig. 8.13 gegeven bij enkele ascorbinaat-

curven uit proef B 77-03.

De invloed van de foutterm bij de SLE methode is te vergelijken met de invloed, die optreedt op de nauwkeurigheid van de parameterschatting bij uitwascurven die uit meerdere negatieve e machten zijn samengesteld.

Glass en de Garreta (1971) stelden uitwascurven samen uit twee of drie exponentiële functies. Daarna werd op discrete waarden van de gesimuleerde uitwascurve Gaussische ruis gesuperponeerd. De gemiddelde relatieve fout, die in de meetwaarden werd aangebracht bedroeg 2, 5 of 10%. Voor de bewerking van de curven werd een kleinste kwadratenmethode gebruikt zoals die beschreven is door Berman et al. (1962). Bij een amplituderatio van 1 en een exponentratio van 2:1 werden bij 2% ruis op de data voor een bi-exponentiële uitwascurve fouten in de te schatten parameters gevonden, die groter waren dan 30% van de ingestelde waarden. Bij een toename van de ruisamplitude, een geringere ratio voor de ingestelde parameters en een toename van het aantal samenstellende exponentiëlen van twee tot drie kunnen fouten ontstaan die enkele honderden procenten bedragen van de ingestelde waarden. De fout kon worden verminderd door het aantal in de analyse gebruikte meetwaarden te vergroten. Door een toename van het aantal meetwaarden van 10 tot 60 werd in het eerstgenoemde voorbeeld de fout in de geschatte parameters met een factor 3 verminderd.

Van Duyl (1977) belichtte een ander aspect van de analyse van multi-exponentiële uitwascurven. Een normale verdeling van de vervalconstanten (gedefinieerd als  $1/\text{tijdconstante}$ ) betekent een scheve verdeling voor de tijdconstanten. Hieruit volgt dat grote tijdconstanten, die sterk bijdragen tot hun gemiddelde waarde relatief weinig bijdragen tot het gemiddelde van de vervalconstanten en vice versa. Als uit multi-exponentiële uitwascurven van <sup>133</sup>Xe de cerebrale doorbloeding geschat wordt met behulp van het gemiddelde van de vervalconstanten ( $\bar{\lambda}$ ) dan blijkt deze waarde beduidend hoger



te zijn dan bij een schatting uit de gemiddelde tijdconstante ( $\bar{\tau}$ ). In figuur 4.1, ontleend aan van Duyl (1977) is het bovenstaande geïllustreerd.

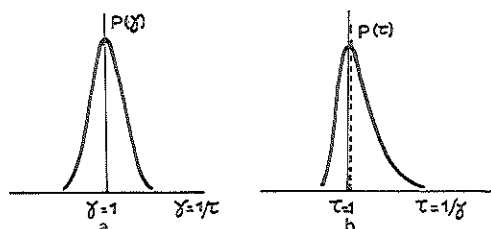


Fig.4.1. a. Gaussische distributie van vervalconstanten  $p(\gamma)$  voor een multi-exponentiëel uitwasproces.  
 b. Distributie van tijdconstanten,  $p(\tau)$ , voor hetzelfde multi-exponentiële proces; -----,  $\bar{\tau}$ .  
 Naar van Duyl, 1977.

Zoals reeds eerder vermeld (Bogaard et al., 1975) wordt in de aanwezigheid van uniform verdeelde ruis met de SLE methode een grotere kans op overschatting dan op onderschatting van het primaire oppervlak en de gemiddelde looptijd van een indicator-verdunningscurve gevonden. Zoals aangegeven door o.a. Hoffmann (1960) en ten Hoor (1969) treedt deze overschatting op als de regressielijn bepaald wordt door de logaritmen van de concentratiewaarden op het afdalende been. Op deze wijze wordt een vervalconstante ( $\gamma$ ) bepaald waarvan de inverse wordt gebruikt voor de bepaling van het oppervlak en de GLT. De nauwkeurigheid van een dergelijke benadering bij de aanwezigheid van ruis werd onderzocht door superpositie van ruis op de discrete meetwaarden van de drie modelcurven uit hoofdstuk III. Het type ruis is gekozen op geleide van de fluctuaties

aanwezig op de experimentele curven, beschreven in de hoofdstukken VI en VIII. Bij de aanpassing van de curven aan het LDRW model volgens de kleinste kwadratenmethode is bij de aanwezigheid van ruis geen bias in de schattingen voor het oppervlak en de GLT te verwachten. Deze laatste benadering zal bij de analyse van de ruiscurven ter vergelijking met de SLE methode worden uitgevoerd.

#### 4.2. Superpositie van ruis op modelcurven.

Daar in het navolgende regelmatig frequentieverdelingen van meetwaarden getoetst worden aan gespecificeerde kansdichtheidsfuncties zal kort de hiervoor gebruikte methode van toetsing worden toegelicht.

De  $\chi^2$  methode voor aanpassing.

Deze methode wordt o.a. beschreven door de Jonge (1962, blz. 181, 215). De toetsingsgrootte is:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(f_i - e_i)^2}{e_i} \quad (4.1)$$

De waarnemingen, behorend bij een steekproef, worden in k klassen verdeeld;  $f_i$  is het aantal waarnemingen in klas i terwijl  $e_i$  het verwachte aantal waarnemingen is volgens de verdeling waaraan wordt getoetst.

Het aantal vrijheidsgraden bij toepassing van de toets is  $k-1-m$  waarin m gelijk is aan het aantal uit de steekproef geschatte parameters.

Voor de toetsing aan een normale verdeling is  $m=2$ , daar  $\mu$  en  $\sigma$  (gemiddelde en standaarddeviatie) uit de steekproef worden geschat; voor een uniforme verdeling is  $m=0$ .

Voor een bepaald aantal vrijheidsgraden is de verdeling van  $\chi^2$

bekend (de Jonge, blz. 178). De nauwkeurigheid van de aanpassing wordt gegeven door het bij  $\chi^2$  en het aantal vrijheidsgraden behorende fractiel (de Jonge, tabel D). Een lagere waarde voor het fractiel betekent een betere aanpassing. Bij de in dit hoofdstuk beschreven toepassingen van de  $\chi^2$  toets kon niet in alle gevallen aan de volgende voorwaarden worden voldaan:

- 1) Een te verwachten frequentie per klas van 5.
- 2) Een voldoende grote steekproefomvang.

Behalve voor de toetsing van de ruisvorm bij een aantal THO en albuminecurven uit hoofdstuk VI (steekproefomvang 10-20) werden bij alle verdere toepassingen van de toets een minimale steekproefomvang van 20 en een minimum aantal vrijheidsgraden van 2 aangehouden. Bij alle toepassingen werd de toets echter gebruikt om bij een steekproef een verschil in de nauwkeurigheid van de aanpassing t.o.v. twee gespecificeerde verdelingen aan te geven.

De ruisvorm.

De keuze van de ruisvorm was gebaseerd op de analyse van de meetwaarden van 8 aselekt gekozen ascorbinaatcurven, verkregen na eenvoudige injecties bij proef B 77-03 (zie § 8.5.3), 5 willekeurig gekozen  $^{131}\text{I}$  albuminecurven en 5 willekeurig gekozen THO curven uit hoofdstuk VI. Aangenomen werd dat de ruis gevormd werd door de afwijkingen van de meetwaarden ten opzichte van die verkregen na aanpassing aan een LDRW verdeling. De ruis werd volgens de criteria zoals boven beschreven in klassen ingedeeld. De zo verkregen frequentieverdelingen werden met de  $\chi^2$  methode getoetst aan een normale verdeling met gemiddelde en standaarddeviatie, zoals uit de steekproef berekend, en aan een uniforme verdeling. Op grond van de berekende fractielen bleek in 9 gevallen de aanpassing aan een uniforme verdeling nauwkeuriger te zijn, in 5

gevallen gold dit voor een normale verdeling; in drie gevallen bleek de aanpassing voor beide verdelingen even nauwkeurig te zijn. Op grond hiervan werd gekozen voor uniforme ruis.

#### Toevoeging van ruis.

Voor de aan de modelcurven toe te voegen ruis werd gebruik gemaakt van een tabel met 1000 5-digit random getallen (Mihram, 1972). De uniformiteit werd getoetst met de  $\chi^2$  methode en met de hiervan onafhankelijke toets van Kolmogorof-Smirnov (de Jonge, blz. 217). De aanpassing bleek voor de genoemde tabel beduidend beter te zijn dan die voor een serie van 1000 getallen, verkregen met de random ruis generator (subroutine RAN) uit de Fortran bibliotheek van Digital Equipment Corporation. Bij 9 vrijheidsgraden waren de  $\chi^2$  waarden respectievelijk 4,64 (Mihram) en 14,20 (DEC) hetgeen overeenkwam met fractiën van respectievelijk 0,13 en 0,88.

De getallen uit de tabel werden eerst gedeeld door 1000. Op elke groep van meetwaarden van een modelcurve werd ruis gesuperponeerd door willekeurig uit de tabel een serie getallen te kiezen gelijk aan het aantal meetpunten van de groep. Van deze serie werd het gemiddelde bepaald en de afwijkingen ten opzichte van dat gemiddelde werden, afhankelijk van het teken, opgeteld bij of afgetrokken van de meetwaarden. Een schalingsfactor werd ingevoerd om de gemiddelde afwijking veroorzaakt door de ruis, in te stellen op 6% van de piek ordinaatwaarde van de curve. De orde van grootte van deze amplitude was gelijk aan die gevonden bij de curven in hoofdstuk VI en VIII (fig. 6.3 en fig. 8.15). Figuur 4.2 geeft een voorbeeld van een modelcurve waarop de ruis op deze wijze is gesuperponeerd.

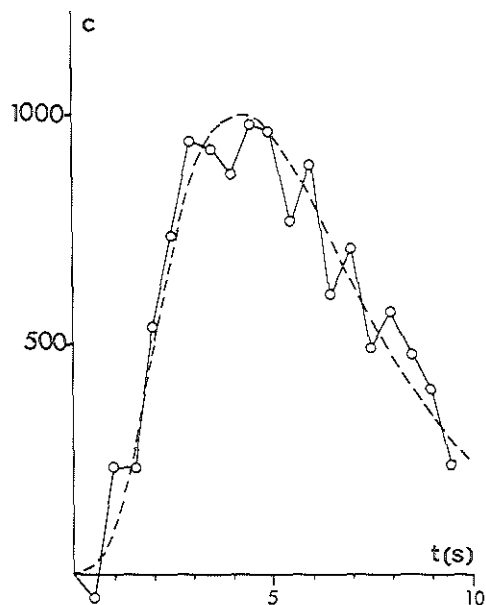


Fig. 4.2. Voorbeeld van een indicator-dilutiecure (modelcurve uit fig. 3.3.b) waarbij uniform verdeelde ruis is gesuperponeerd op de bemonsterde data.  
 ○—○ curve met ruis; ---- ongestoorde curve.  
 De concentratie schaling is zoals in figuur 3.3.

In totaal werd per modelcurve 20 maal een overeenkomstige bewerking uitgevoerd; in het geheel werden voor de analyse dus 60 curven bewerkt.

Bewerking van de door ruis verstoorde curven.

Deze werd uitgevoerd met de LDRW aanpassing en met de SLE methode. De concentratiewaarden voor de modelcurven werden zodanig geschaald dat gelijke piekordinaatwaarden werden verkregen. Voor de analyses werden de meetpunten gebruikt tot op een fractie van 0,6 van de piekhoogte op het afdalende been.

De bewerking volgens de SLE methode bestond uit het bepalen van de regressielijn door de logarithmen van de ordinaatwaarden tussen een fractie 0,8 en 0,6 van de piekconcentratie op het afdalende been. Hierna werden het oppervlak en de GLT vanaf het verschijningstijdstip ( $T_v$ ) bepaald volgens

$$0 = \sum_{t=1}^m c(t) + \sum_{t=(m+1)}^{t=n} A e^{-\gamma t} \quad (4.2)$$

$$GLT = \{ (\sum_{t=1}^m tc(t) + \sum_{t=(m+1)}^{t=n} Ate^{-\gamma t}) \} / O \quad (4.3)$$

met  $(m+1)$  = index voor de eerste meetwaarde van het interval waarover  $\gamma$  is bepaald;  $A$  en  $\gamma$  zijn intercept en helling, bepaald zoals boven beschreven; voor  $n$  werd 200 gekozen. Bij het gekozen afbreekcriterium werd een fout van minder dan 1% gevonden in de schattingen van oppervlak en GLT (zie ook Hoffmann, 1960). Per modelcurve werd voor de 20 ruiscurven de gemiddelde helling, de gemiddelde tijdconstante en een frequentieverdeling voor deze grootheden bepaald. De frequentieverdelingen werden getoetst aan een normale verdeling met de  $\chi^2$  toets. Verder werd per modelcurve een frequentieverdeling bepaald van  $\ln\{GLT \text{ ruiscurve} / GLT \text{ modelcurve}\}$  en  $\ln\{opp. \text{ ruiscurve} / opp. \text{ modelcurve}\}$ . De logarithmen werden gekozen omdat deze een maat geven voor de relatieve afwijkingen die door de ruis ten opzichte van de werkelijke waarden worden verkregen. Bovendien worden negatieve en positieve afwijkingen gelijk beoordeeld.

#### 4.3. Resultaten

In tabel 4.1 zijn de gegevens vermeld over de hellingen en de tijdconstanten zoals met de SLE methode bij de door ruis verstoorde curven werden verkregen. Verder zijn de fractielen aangegeven zoals bepaald met de  $\chi^2$  toets.

$\lambda$	$\bar{\gamma}(s^{-1})$	$1/\bar{\tau}(s^{-1})$	$F(\tau)$	$F(\gamma)$
1,9	0,0258	0,0200	0,85	0,95
5,5	0,0479	0,0442	0,80	0,35
8,1	0,0628	0,0532	0,98	0,70

Tabel 4.1. Statistische gegevens over de verdeling van de vervalconstanten en de daaruit berekende tijdconstanten bij de drie groepen door ruis gestoorde curven.  $\gamma$  = vervalconstante,  $\tau$  = tijdconstante,  $F$  = fractiel behorend bij  $\chi^2$  aanpassing aan normale verdeling.

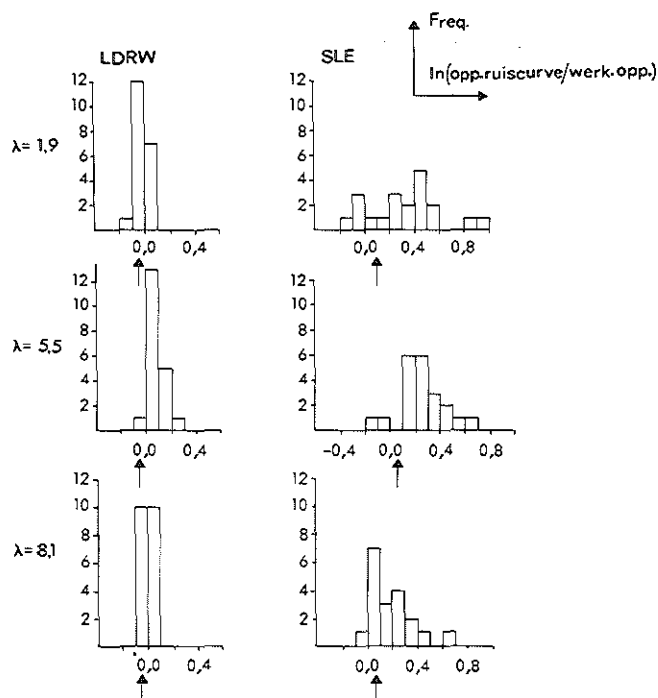


Fig. 4.3. Frequentiehistogrammen van de natuurlijke logaritmie van het quotient van het oppervlak der door ruis verstoorde curve en het werkelijke oppervlak voor de drie series van 20 curven. De pijlen geven de bias aan die ontstaat bij bewerking der ongestoorde curve zoals in de tekst aangegeven voor de door ruis verstoorde curven. De numerieke statistische gegevens zijn vermeld in tabel 4.2.

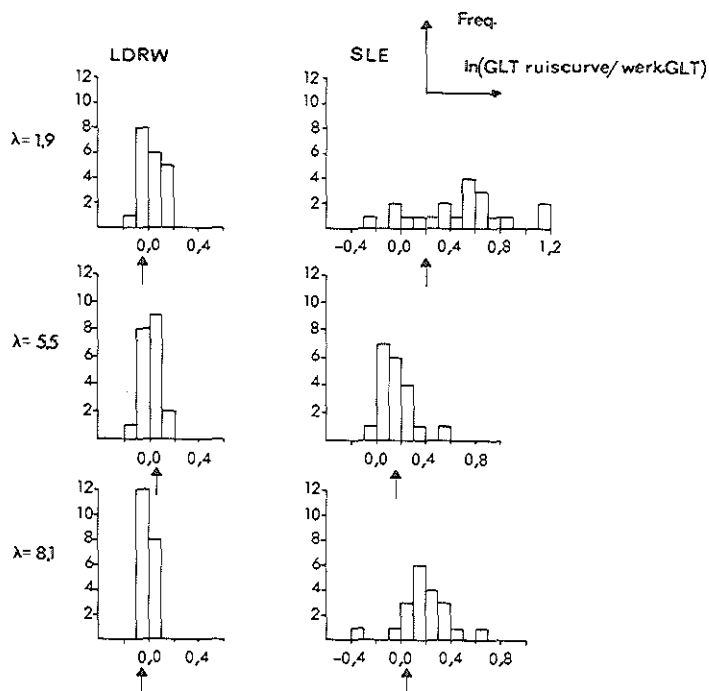


Fig.4.4. Frequentiehistogrammen van de natuurlijke logaritmie van het quotient van de gemiddelde looptijd der door ruis verstoorde curven ende werkelijke gemiddelde looptijd voor de drie series van 20 curven. De pijlen geven de bias aan die ontstaat bij bewerking der ongestoorde curve zoals in de tekst aangegeven voor de door ruis verstoorde curven. De numerieke statistische gegevens zijn vermeld in tabel 4.2.



Tabel 4.2 geeft de gegevens over oppervlakken en gemiddelde looptijden, zoals deze met de SLE methode en de LDRW aanpassing werden verkregen. Bovendien zijn deze gegevens vermeld voor de oorspronkelijke curven als deze op een overeenkomstige manier worden bewerkt (zie 4.2).

$\lambda$	gem/ s.d.	$\ln\{\text{opp.ruiscurve}/\text{werk.opp}\}$				$\ln\{\text{GLT ruiscurve}/\text{werk.GLT}\}$			
		LDRW		SLE		LDRW		SLE	
		ongest.	ruis	ongest.	ruis	ongest.	ruis	ongest.	ruis
1,9	gem	-0,057	-0,021	+0,105	+0,325	-0,012	+0,031	+0,219	+0,498
	s.d.		0,054		0,290		0,080		0,388
5,5	gem	-0,012	+0,013	+0,060	+0,153	+0,061	+0,094	+0,175	+0,248
	s.d.		0,058		0,127		0,064		0,178
8,1	gem	-0,015	-0,008	+0,049	+0,166	-0,011	-0,008	+0,080	+0,210
	s.d.		0,039		0,163		0,039		0,209

Tabel 4.2. Gemiddelden en standaarddeviaties behorende bij de frequentiehistogrammen van fig. 4.3 en 4.4. Bovendien zijn de afwijkingen t.o.v. de werkelijke waarden weergegeven voor de ongestoorde curven als deze op analoge wijze als de ruiscurven worden bewerkt; de GLT is bepaald vanaf het verschijningsstijdstip.

Fig. 4.3 geeft de histogrammen van  $\ln\{\text{opp. ruiscurve}/\text{opp. modelcurve}\}$  voor de twee bewerkingen bij de groepen van 20 curven; fig. 4.4 geeft de histogrammen van  $\ln\{\text{GLT ruiscurve}/\text{GLT modelcurve}\}$ .

#### 4.4. Discussie en conclusies.

De resultaten, vermeld in tabel 4.1 sluiten aan bij die, zoals verkregen door van Duyl (1977) bij de analyse van  $^{133}\text{Xe}$  uitwasmetingen aan het hersenweefsel van biggen. Hij vindt dat de

gemiddelde waarden voor de vervalconstanten (analoog met  $\gamma$  in tabel 4.1) beduidend groter zijn dan de waarden  $1/(\text{gemiddelde tijdconstante})$ . Bij de aanname van een eencompartimentmodel voor een orgaan geldt de relatie

$$\gamma = \dot{Q}/\kappa Q_d \quad (4.4)$$

met  $\dot{Q}$  = totale doorbloeding voor een orgaan,  $Q_d$  = weefselvolume en  $\kappa$  = weefsel-bloed partitiecoëfficiënt. Uit deze relatie blijkt dat  $\bar{\gamma}$  een middeling is van weefselvolumina, gewogen naar stroomsterktegrootte;  $\bar{\tau}$  daarentegen is een middeling van stroomsterkten, gewogen naar de grootte van doorstroomde weefselvolumina (van Duyl en Volkers, 1978).

In tabel 4.1 is in de drie groepen van curven de  $\bar{\gamma}$  groter dan de waarde  $1/\bar{\tau}$ . Bovendien blijkt in twee gevallen de verdeling van  $\gamma$  beter aangepast te kunnen worden aan een normale verdeling dan de verdeling voor  $\tau$ . Voor de scheve curven met  $\lambda=1,9$  is er een gering verschil in de aanpassingsnauwkeurigheid. Deze resultaten zijn in benadering overeenkomstig aan het gegeven dat bij lineaire regressie de helling een normale verdeling volgt (de Jonge, 1962, blz. 498). De invloed hiervan op de schattingen van het oppervlak en de GLT bij de aanwezigheid van ruis blijkt uit de figuren 4.3 en 4.4.

De SLE methode blijkt een verwachtingswaarde voor deze grootheden te geven die groter is dan de werkelijke waarde. Deze vergroting is gesuperponeerd op de vergroting die de SLE methode reeds geeft in de schatting van het oppervlak en de GLT bij de in 3.4.4 beschreven bewerking van de ongestoorde modelcurven (zie § 3.4.5, fig. 3.5).

In de figuren 4.3 en 4.4 zijn de laatste verwachtingswaarden met pijlen aangegeven.

Uit tabel 4.2 blijkt verder, dat de verwachtingswaarden, zoals verkregen met de LDRW aanpassing in geringe mate afwijken van de werkelijke waarden. Bovendien blijkt de standaarddeviatie behorend bij de histogrammen uit figuur 4.3 en 4.4 duidelijk kleiner te zijn dan die, zoals gevonden met de SLE methode. Verder blijkt

uit deze tabel, dat bij de scheve curve met  $\lambda = 1,9$  de positieve bias in de verwachtingswaarden voor het oppervlak en de GLT duidelijk groter is dan die voor de  $\lambda$ -waarden 5,5 en 8,1. Dit is hieruit te verklaren, dat bij scheve curven geringere hellingen dan de gemiddelde helling een grotere bijdrage tot de hieruit bepaalde  $\bar{\tau}$  geven dan bij meer symmetrische curven. Een vergelijkbare beïnvloeding door grotere tijdconstanten (lage  $\gamma$  waarden) treedt op bij de analyse van uitwascurven (van Duyl, 1977).

Bij uitwascurven die over langere tijd zijn bepaald, blijken de langzame componenten naar verhouding meer de aanpassingsresultaten te beïnvloeden.

De geringe bijdrage in  $\bar{\gamma}$  betekent ook hier een overschatting voor  $\bar{\tau}$  als deze uit de vervalconstanten wordt bepaald.

De conclusies uit deze resultaten zijn, dat

1. de LDRW aanpassing van indicator-verdunningscurven ook bij aanwezigheid van ruis betrouwbare schattingen van het oppervlak en de GLT geeft.

Dit is van belang voor curven als die verkregen met albumine, THO en ascorbinaat (hoofdstuk VI en VIII).

2. de SLE methode bij de aanwezigheid van de in 1 genoemde ruis een positieve bias in de verwachtingswaarden voor het oppervlak en de GLT geeft. Deze positieve bias zal vooral bij scheve curven grote meetfouten kunnen veroorzaken.

## HOOFDSTUK V

### TIJDVARIABLEN VOOR DE BEREKENING VAN DISTRIBUTIE VOLUMINA

#### 5.1. Inleiding

Zoals in hoofdstuk I aangegeven (1.3) wordt vrijwel algemeen de formule  $Q_d = \dot{Q} \bar{t}$  gebruikt voor het bepalen van distributievolumina uit indicator-verdunningscurven;  $Q_d$  is hierin het distributievolume voor de indicator,  $\dot{Q}$  is de stroomsterkte door een systeem en  $\bar{t}$  het eerste moment van de verdeling van looptijden. In de fysiologische literatuur zijn over de keuze van de tijdvariabele echter enige tegenstrijdige meningen voorhanden. Bovendien is in het kader van de discussie hierover de wijze van monsternamen van belang. De volgende tijdvariabelen worden aangegeven.

##### 1. De gemiddelde looptijd:

In 1954 gaven Meier en Zierler een bewijsvoering voor de toepassing van de GLT onder voorwaarden, waarop in 5.2 nader zal worden ingegaan. Gebaseerd op hun basisconcept gaven Stephenson (1958), v.d. Peer (1958), Zierler (1962), Grodins (1962) en anderen meer uitgebreide analyses die alle het gebruik van deze tijdvariabele ondersteunden. Zoals Wise (1966) aangeeft, komt men bij het gebruik van een random walk verdeling van eerste passagetijden niet in conflict met bovenstaande mening; het eerste moment van deze kansdichtheidsfunctie is gelijk aan de looptijd  $\mu$  van het mediane deeltje (zie 1.4.3.1).

##### 2. De mediane looptijd, gedefiniëerd als die looptijd waarbij de helft van het aantal deeltjes het systeem één maal heeft doorlopen.

Deze tijdvariabele wordt voorgesteld door Wise (1966) en Norwich en Zelin (1970). Het gebruik hiervan volgt uit het door bovengenoemde auteurs voorgestelde diffusie met drift en local density

random walk model.

3. Een tijdvariabele, die mede afhankelijk is van de mate van diffusie over inlaat- en uitlaatoppervlak van een systeem, bestaande uit één vasculaire en meerdere weefselfasen: Een formule voor deze tijdvariabele wordt afgeleid door Roberts et al. (1973) voor "snapshot" detectie aan de uitlaat van het systeem.

Aangezien in het navolgende zal blijken, dat de keuze van de tijdvariabele afhankelijk is van de wijze van monsternamen worden hier de voor het onderzoek relevante methoden genoemd.

De residu detectie methode bepaalt de fractie van de aanvangsconcentratie in een systeem als functie van de tijd. Deze methode wordt toegepast als met behulp van buiten het systeem geplaatste detectoren (bijvoorbeeld scintillatietellers) een maat wordt verkregen die recht evenredig is met de momentane totale indicatorhoeveelheid in het systeem. De toepassing van deze methode ter bepaling van de hersendoorbloeding wordt beschreven door van Duyl (1974).

Bij de "fluid collection" techniek wordt het monster aangezogen via een catheter waarna in een meetcel continu (paragraaf 3.4.2) of in discrete monsters (paragraaf 6.2) de indicatorconcentratie wordt bepaald.

Bij de "snapshot" techniek wordt via een in de vloeistofstroom geplaatste meetopnemer continu de locale indicatorconcentratie bepaald.

In het navolgende zal op de drie bovengenoemde mogelijkheden voor te gebruiken tijdvariabelen bij de volumemeting nader worden ingegaan. Een motivering zal gegeven worden van het gebruik van de LDRW benadering bij de in dit proefschrift bewerkte curven; deze keuze is gemaakt ondanks de op het eerste gezicht paradoxale situatie, dat bij de dubbele indicator-dilutie methode (hoofdstuk VI) de GLT als tijdvariabele voor de bepaling van distributievolumina

is gebruikt.

## 5.2. Bepaling van volumina in een netwerk van passagebuizen.

In 1954 gaven Meier en Zierler een analyse van de relatie tussen het volume tussen injectie- en monsternamapunt en de variabelen  $\dot{Q}$  en GLT van de indicator-dilutiecurve (zie formule 1.11). De karakterisering van dit verband als "fundamental relationship" (Meier en Zierler, 1954), "fundamental fact" (Zierler, 1962) en een opmerking als "the mean time is the only time, which is formally correct" (Zierler, 1962), zijn er een illustratie van dat, althans in de fysiologie, aan de juistheid van dit verband weinig wordt getornd.

De afleiding van de formule berust op een aantal voorwaarden.

1. De distributie van looptijden voor deeltjes, die het systeem binnenkomen is invariant in de tijd. Het indicatortransportsysteem wordt verondersteld stationnair te zijn.
2. Het systeem moet lineair zijn met betrekking tot het indicatortransport.
3. Er zijn geen "stagnant pools" d.w.z. gebieden die wel deel uitmaken van het volume maar waarin geen indicatortransport plaats vindt.
4. In het systeem bestaat een met de stroomsterkte evenredig massa-transport van de indicator ("flow equivalent labelling"); de looptijdverdeling voor de indicatordeeltjes is identiek aan die voor de volumedeeltjes van de vloeistof.
5. Er is geen recirculatie over uitlaat- of inlaatoppervlak van het systeem; deeltjes worden dus slechts eenmaal gedetecteerd.

Fig. 5.1 geeft schematisch een vaatbed, waarvan verondersteld wordt dat het een enkelvoudige in- en uitgang bezit; de beschouwing zal zich tot een dergelijk systeem beperken.

Om de vergelijking ter bepaling van het volume te vinden kan men

zich voorstellen, dat de volumedeeltjes onderscheiden kunnen worden op basis van hun looptijden. Bij deze indeling, die uiteraard niet "anatomisch" is, is zo'n volume-element opgebouwd uit deeltjes, die looptijden hebben tussen  $t$  en  $(t+dt)$  gerekend vanaf hun

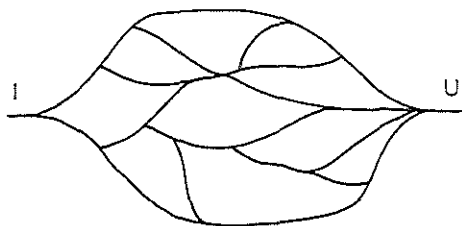


Fig. 5.1. Voorbeeld van een vaatbed, weergegeven als "randomizing labyrinth"; I en U zijn respectievelijk een enkele in- en uitgang.

afzonderlijke momenten van binnenkomst in het systeem; op grond van voorwaarde 5 zijn dit eerste passagetijden. We veronderstellen, dat we uit de indicator-dilutiecurve de verdeling van looptijden,  $h(t)$ , kennen; de fractie van deeltjes met looptijden in het interval tussen  $t$  en  $(t+dt)$  is dan  $h(t)dt$ . Een aantal van deze deeltjes is op een tijdstip  $t=0$  juist het systeem binnengekomen; een aantal, dat  $t$  sec eerder in het systeem is gearriveerd (tijdstip  $-t$ ) staat op het punt het systeem te verlaten. De rest van de deeltjes die het beschouwde volume element vormen zijn in het systeem tussen  $t=-t$  en  $t=0$  gearriveerd. Bij een constante stroomsterkte (voorwaarde 1) is de fractie die deze deeltjes van de totale stroomsterkte uitmaken  $h(t)dt$  zodat de stroomsterktebijdrage, die deeltjes met deze looptijd bevat, gelijk is aan  $\dot{Q} h(t)dt$ . Gedurende de tijd  $t=-t$

tot  $t=0$  wordt het systeem gevuld met deeltjes die deze looptijd hebben zodat de grootte van het bijbehorende volume-element be- draagt

$$dQ_d = t \dot{Q} h(t) dt \quad (5.1)$$

Bij de integratie over het gehele traject van looptijden wordt het totale volume

$$Q_d = \int_0^\infty t \dot{Q} h(t) dt = \dot{Q}_0 \int_0^\infty t h(t) dt = \dot{Q} \bar{t}, \quad (5.2)$$

Dit is de vergelijking die te bewijzen was.

In z'n algemeenheid volgt uit de lineariteitsaannname dat

$$\bar{t} = \int_0^\infty t e(t) dt - \int_0^\infty t i(t) dt \quad (5.3)$$

met  $e(t)$  = genormeerde concentratie-tijdsrelatie aan de uitgang van het systeem

$i(t)$  = genormeerde concentratie-tijdsrelatie aan de ingang van het systeem.

$e(t)$  is het resultaat van de convolutie van  $i(t)$  met de overdrachts- functie voor het systeem  $h(t)$ .

De analyse gold tot nog toe voor convectieve stroming waarvan het stationnaire karakter betrekking heeft op de stroomwegen in een vaatbed of stroomlijnen in een vloeistof. Roberts et al. (1973) leidden af dat bij concentratiemeting aan de uitgang van een sys- teem door middel van "snapshot"-detectie diffusie alleen invloed heeft als het optreedt over het in- of uitlaatoppervlak. Als we on- der (effectieve) diffusie mede verstaan de dispersie ten gevolge van lami- naire of turbulente stroming, kan de formule 5.3 toegepast worden op systemen waarbij een van deze stromingsvormen aanwezig is mits over in- en uitlaatoppervlak uitsluitend convectieve stroming heerst. Sheppard (1962) geeft dit effect kwalitatief aan door te stellen dat als



indicator in het systeem recirculeert voordat het het uitlaatoppervlak passeert, het bijbehorende vloeistof element ook recirculeert. Als de indicator dus later wordt gedetecteerd aan de uitstroomkant zal de hiermee samenhangende stroomsterkte evenredig minder zijn zodat het hiermee geassocieerde volume gelijk blijft. In 5.5 zal op de invloed van de diffusie over in- en uitlaatoppervlak nader worden ingegaan.

### 5.3. Bepaling van distributievolumina op grond van random walk en diffusie met drift modellen.

Zoals in de inleiding (5.1) is aangegeven ontstaat er bij gebruik van een eerste passage tijden verdeling geen conflict over de keuze van de tijdvariabele ten opzichte van de gangbare mening zoals werd toegelicht in 5.2.

Als de concentratie gemeten wordt in een dunne laag ter plaatse van het monsternamepunt en geen absorberende barrière wordt ingevoerd ontstaat het in 1.4.3.2 beschreven diffusie met drift model van Norwich en Zelin (1970) of het daaraan identieke local density random walk model van Wise (1966). Het eerste moment wordt dan niet meer gelijk aan de mediane looptijd. De genoemde auteurs geven bovendien aan dat de gemiddelde looptijd een foutieve variabele is voor de berekening van het volume en dat de mediane looptijd gebruikt moet worden.

Norwich en Zelin argumenteren dit als volgt. Het hartminuutvolume in hun model is gelijk aan het produkt van de dwarsdoorsnede van het stromingssysteem ( $A$ ) en de gemiddelde snelheid ( $\bar{v}$ ) van de deeltjes.

$$\bar{Q} = \bar{v}A = \left[ \frac{\bar{x}_0}{t} \right] A = \left[ \frac{1}{t} \right] \bar{x}_0 A \quad (5.4)$$

daar

$$\int_0^{\infty} \frac{1}{t} c(t) dt / \int_0^{\infty} c(t) dt = \frac{1}{\mu} \quad (5.5)$$

met  $c(t)$  volgens formule 1.28 (diffusie met drift vgl.)

$x_0$  = de afstand van de injectie- tot de monsternameplaats

$\mu$  = mediane looptijd

wordt

$$\dot{Q} = \frac{x_0}{\mu} A = vA \text{ en } Q_0 = x_0 A \quad (5.6)$$

Hoewel dit resultaat volgens hun model geldt is het strijdig met het centraal volume principe; in de discussie (5.7) wordt hier nader op ingegaan.

Zij vinden een goede aanpassing van indicator-dilutiecurven ondanks het gebruik van het injectietijdstip als  $T_0$  voor de kansdichtheidsfunctie. Niettegenstaande de consequentie van het verschil tussen het gebruik van  $\mu$  en  $\bar{t} = \mu(1 + \frac{2D}{vx_0})$  (eerste moment van de diffusie met drift verdeling, zie formule 1.31) voor volumemetingen geven Norwich en Zelin geen experimentele bevestiging van dit verschil, noch een ondersteuning op grond van literatuurgegevens. Wise (1966) geeft een overeenkomstige analyse. Bovendien refereert hij aan een onderzoek van Schlant et al. (1959); deze vinden inderdaad een overschatting van 12% van het centraal bloedvolume uit indicator-dilutiemetingen waarbij de volumeberekening is gebaseerd op de gemiddelde looptijd. In 5.4 zal op het onderzoek van Schlant et al. nader worden ingegaan.

#### 5.4. De nauwkeurigheid van volumemetingen, gebaseerd op de gemiddelde looptijd (literatuurgegevens).

Uit de schaarse literatuurgegevens over directe ijkingen blijkt, dat het gebruik van de GLT als variabele voor de berekening van volumina uit indicator-dilutiecurven een geringe onnauwkeurigheid

in de volumemeteewaarde geeft. Alle beschreven onderzoeken beschrijven of "open" curven of curven die met behulp van de SLE methode nauwkeurig geëxtrapoleerd konden worden. Hamilton et al. gaven reeds in 1932 aan dat indicator-verdunningscurven van een "open" systeem, bestaande uit twee met glasbollen gevulde parallelle vaten, stroomsterkte en volumewaarden geven, die binnen 1 tot 2% afwijken van de direct bepaalde waarden. Omdat toen geen continue meting van indicatorconcentraties mogelijk was moesten deze uit discrete monsters bepaald worden.

Braunwald et al. (1955) bepaalden in een soortgelijk model over een groot gebied van stroomsterkte/volume verhoudingen de nauwkeurigheid van stroomsterkte- en volumebepalingen. Zij pasten de "fluid collection" techniek toe met een Gilford cuvette densitometer en vonden een maximale fout die binnen 2% van de ijkwaarde lag.

Crane et al. (1956) toetsten de nauwkeurigheid van het gebruik van  $^{131}\text{I}$  als indicator met een circulatiemodel, dat een pulsatiele stroming onderhield in een systeem met mengkamers en passagebuizen. Concentraties werden in discrete monsters gemeten met behulp van een "well type" scintillatieteller. Bij twee verschillende injectieplaatsen vonden zij volumeschattingen, die respectievelijk 2,5 en 0,7% hoger waren dan het direct bepaalde volume. De standaarddeviaties van deze volumeschattingen bleken respectievelijk 3,8 en 4,0% te bedragen.

Schlant et al. (1959) injecteerden erythrocyten, gemerkt met  $^{51}\text{Cr}$ , in de circulatie en wachtten minimaal 30 minuten tot deze erythrocyten volledig waren gemengd. Bij open thorax werd daarna met een T 1824 kleurstofoplossing via de fluid collection methode het volume van rechter en linkerhart en longvaatbed (centraal bloed volume) bepaald. Hierna werd plotseling het centrale bloedvolume (CBV) afgesloten via van te voren aangebrachte ligaturen. Na het homogeniseren van hart en longen werd het centrale bloedvolume als volgt bepaald.

$$CBV(^{51}\text{Cr}) = \frac{\text{totale aktiviteit in hart-long homogenaat (counts.min}^{-1})}{\text{aktiviteit van arteriëel bloed (counts.ml}^{-1}\text{.min}^{-1})} \quad (5.7)$$

Het via de dilutiemeting bepaalde centrale bloedvolume bleek gemiddeld 12% hoger te zijn dan dat gemeten volgens de "directe" methode. Schlant et al. suggereerden onder andere dat de lagere haematocriet van het bloed in het longvaatbed ten opzichte van die van het bloed in de systeemcirculatie dit verschil veroorzaakte. Lawson (1962) geeft in een overzichtsartikel aan, dat deze verhouding uiteenloopt van 0,83 tot 0,94 en afhankelijk is van de gebruikte methode. Als hiervoor gecorrigeerd wordt wijken de resultaten van Schlant et al. niet significant af van die van de beschreven modelexperimenten, zeker als de grote spreiding in rekening genomen wordt. Daarmee is tevens de argumentatie van Wise dat dit verschil moet worden toegeschreven aan gebruik van  $\bar{t}$  in plaats van  $\mu$ , verzwakt.

#### 5.5. Distributievolumina in systemen met meer dan een fase.

De beschouwingen in de voorafgaande paragrafen hadden betrekking op systemen bestaande uit één fase; in deze fase werd of een transport door convectie alleen aangenomen (5.2; afleiding van het "centraal volume" principe) of door convectie en diffusie (5.3; diffusie met drift modellen). Bij de dubbele indicator-dilutiemethode (voor beschrijving van het principe zie hoofdstuk VI) zullen gegevens bepaald worden uit indicator-verdunningscurven waarbij de indicator (THO in hoofdstuk VI) zich over één intravasculaire en één of meerdere extravasculaire fasen (weefselfasen) verspreidt. In verband hiermee zal beknopt de analyse weergegeven worden die Roberts et al. (1973) gegeven hebben over de bepaling van het distributievolume voor een diffunderende indicator in een dergelijke situatie.

Figuur 5.2 geeft het model waarvan wordt uitgegaan.

De eigenschappen van het model en de voorwaarden die eraan worden gesteld zijn:

- 1) Er is één intravasculaire fase (index 1) waarin het transport

- door convectie en diffusie plaatsvindt; in de overige weefsel-fasen (index 2-j) treedt het transport alleen door diffusie op.
- 2) Over het omhullende oppervlak ( $S_0$ ) van het gehele systeem is geen indicatortransport.

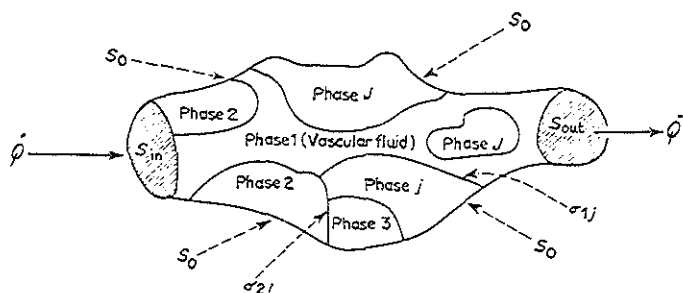


Fig. 5.2. Schematische weergave van een algemeen meergefase weefsel-systeem, waarin de verschillende typen van scheidingsmembranen tussen de fasen zijn weergegeven.  
 $S_{in}$  = inlaatoppervlak,  $S_{out}$  = uitlaatoppervlak,  $\dot{Q}$  = stroomsterkte door het systeem (naar Roberts et al., 1973); voor verdere verklaring zie tekst.

- 3) Er bestaat geen discontinuïteit in concentratie aan weerszijden van het in- en uitlaatoppervlak en in spanning aan weerszijden van de scheidingsvlakken tussen de fasen.

Als de evenwichtsverdelingscoëfficiënt voor fase  $i$  ten opzichte van de intravasculaire fase gedefiniëerd wordt als  $\kappa_i$  hetgeen betekent dat  $\kappa_i = \frac{C_i}{C_1}$  dan volgt uit de laatstgenoemde voorwaarde dat

$$\kappa_j C_i = \kappa_i C_j \quad (5.8)$$

waarbij  $C_i$  en  $C_j$  de concentraties zijn aan weerszijden van een scheidingsmembraan tussen twee fasen.

De stappen in de analyse kunnen als volgt worden weergegeven.

De massabalans voor een differentiaal volume element in het systeem kan in vektor notatie als volgt worden voorgesteld:

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} + \vec{v} \cdot \nabla C_i = \nabla \cdot (D_i \nabla C_i) \quad (5.9)$$

Deze vergelijking is de drie-dimensionale vorm van de diffusie met driftvergelijking van Norwich en Zelin (zie formule 1.25).

$C_i$  = concentratie in een volume element van fase i.

$\vec{v}$  = tijdsafhankelijke vektor behorende bij de vloeistofsnelheid (convectief transport).

$D_i$  = moleculaire diffusiecoëfficiënt voor de indicator in fase i.

$\nabla$  = gradient operator ( $\vec{i} \frac{\partial}{\partial x} + \vec{j} \frac{\partial}{\partial y} + \vec{k} \frac{\partial}{\partial z}$  met i, j en k eenheidsvectoren in x, y en z richting).

In de weefselfasen geldt dat  $\vec{v} = 0$

Op de tijdstippen  $t = 0$  en  $t = \infty$  is  $C_i = 0$ . De tijdsvariabele kan dan geëlimineerd worden door  $(\partial C_i / \partial t)$  tussen deze grenzen te integreren. Dan krijgen we

$$\int_0^\infty [\nabla \cdot (D_i \nabla C_i) - \vec{v}_i \cdot \nabla C_i] dt = 0 \quad (5.10)$$

Definiëert men

$$\int_0^\infty C_i dt = I_i \quad (5.11)$$

dan wordt, daar  $D_i$  en  $\vec{v}_i$  tijdsafhankelijk waren,

$$\nabla \cdot (D_i \nabla I_i) - \vec{v}_i \cdot \nabla I_i = 0 \quad (5.12)$$

De oplossing hiervan is  $\nabla I_i = 0$  zodat overal in het systeem  $I_i$  constant is. (5.13)

Om een uitdrukking voor  $I_1$  te vinden wordt deze waarde bepaald ter plaatse van het inlaatoppervlak waarbij gebruik gemaakt wordt van de continuïteit van de concentratiewaarden over dit oppervlak, geldend voor elke fase die aan dit oppervlak grenst. De totale indicator massa ( $q_0$ ), die tussen  $t = 0$  en  $t = \infty$  dit oppervlak is gepasseerd wordt gegeven door

$$q_0 = \iint_{\text{sin}} \left[ \sum_{i=1}^j D_i \nabla I_i - \vec{v} \cdot I_1 \right] \cdot \vec{n} dS \quad (5.14)$$

met  $\vec{n}$  = normaalvektor op inlaatoppervlak.

Daar  $\nabla I_i = 0$  (vgl. 5.13) en

$$-\iint_{\text{sin}} \vec{v} \cdot \vec{n} dS = \dot{Q} \text{ (stroomsterkte door systeem)} \quad (5.15)$$

wordt

$$I_1 = \int_0^\infty C_1 dt = q_0 / \dot{Q} \quad (5.16)$$

Bij de volgende stap in de analyse wordt gebruik gemaakt van het feit dat formule 5.13 geldig is voor concentraties aan het grensvlak tussen intravasculaire- en weefselfase. De formules 5.8 en 5.16 geven dan

$$I_i = \left( \frac{\kappa_i}{\kappa_1} \right) \left( \frac{q_0}{\dot{Q}} \right) \quad (5.17)$$

Daar per definitie  $\kappa_1 = 1$  wordt

$$I_i = (\kappa_i q_0) / \dot{Q} \quad (5.18)$$

De volgende stap in de analyse is vertaling van vergelijking 5.16 en 5.18 naar de te gebruiken tijdvariabelen voor de bepaling van het totale distributievolume bij  $j$  fasen

$$Q_d = \sum_{i=1}^{i=j} \kappa_i Q_d(i) \quad (5.19)$$

De totale indicatormassa in het systeem op elk moment is gelijk aan de som van de volumeintegralen voor de indicatorconcentraties in elk van de  $j$  fasen.

$$q(t) = \sum_{i=1}^j \iiint C_i(t) dQ_d(i) \quad (5.20)$$

Wordt de term in het rechterlid tussen de grenzen 0 en  $\infty$  naar de tijd geïntegreerd dan vindt men met behulp van 5.11

$$\int_0^{\infty} q(t) dt = \sum_{i=1}^j Q_d(i) \bar{t}_i \quad (5.21)$$

Daar 5.21 de totale indicatorconcentratie in het systeem beschrijft geldt dit resultaat voor residuetectie.

Zoals Zierler (1965) aangeeft en ook van Duyl (1974) beschrijft, geldt bij residuetectie

$$\bar{t} = \frac{1}{q_0} \int_0^{\infty} q(t) dt \quad (5.22)$$

met 5.22, 5.18 en 5.21 wordt nu gevonden

$$\bar{t} = Q_d / \dot{Q} \quad (5.23)$$

Bij residuetectie blijkt het centraal volumeprincipe, zoals afgeleid in 5.2, volgens deze afleiding dus ook te gelden in het beschreven meerfasenmodel. Deze vorm van monsternamen geeft de totale concentratie in een systeem; daar met uitwendige detectoren meer dan het totale systeem wordt omvat hebben oscillaties op het grensvlak geen invloed.

Daar bij de in dit proefschrift beschreven curven of de "fluid collection" monsternamen (hoofdstuk III, modelcurven; hoofdstuk VI,  $^{131}\text{I}$  albumine en THO curven) of de snapshot methode (hoofdstuk VIII, ascorbinaatcurven) is gebruikt moet de analyse voor deze vormen van monsternamen worden aangevuld.

Roberts et al. leiden voor de "mean residence time" bij snapshot detectie ( $\bar{t}'$ ) de volgende relatie af:



$$\bar{t}' = \frac{Q_d}{Q} + \frac{1}{q_0} \left( \sum_{i=1}^j \iint_{S_{in}} D_i \nabla ( \int_0^\infty t C_i dt ) \cdot \vec{n} dS + \sum_{i=1}^j \iint_{S_{out}} D_i \nabla ( \int_0^\infty t C_i dt ) \cdot \vec{n} dS \right) \quad (5.24)$$

De variabelen zijn zoals gedefiniëerd bij 5.9 en 5.14. Om de fysische betekenis van deze relatie te verklaren wordt de diffusiebijdrage beperkt tot die in de intravasculaire fase. In de praktische situaties zal de detectie en indicatorinjectie altijd plaats vinden in bijvoorbeeld een bloedvat waarbij geen diffunderende fasen in contact staan met het inlaat- en uitlaatooppervlak. Een verdere voorwaarde is dat er een homogene concentratie bestaat, radiaal in het bloedvat.

De term voor bijvoorbeeld het uitlaatooppervlak is dan te beschrijven als:

$$\frac{1}{q_0} \left\{ \iint_{S_{out}} D_1 \nabla ( \int_0^\infty t C_1 dt ) \cdot \vec{n} dS \right\} = \frac{A}{q_0} D_1 \nabla ( \int_0^\infty t C_1 dt ) \quad (5.25)$$

met  $A$  = uitlaatooppervlak.

De laatste formule geldt nu voor een volumelaag met een doorsnede gelijk aan die van het uitlaatooppervlak en een dikte  $dx$  loodrecht op dit oppervlak. Daar  $D_1$  tijdsafhankelijk is kan het rechterlid van de formule geschreven worden als

$$\frac{A}{q_0} \int_0^\infty D_1 \frac{\partial C_1}{\partial x} \cdot t \, dt \quad (5.26)$$

Volgens de eerste vergelijking van Fick is  $\frac{dq'}{dt} = D \cdot \frac{\partial C_1}{\partial x}$  (5.27)

$\frac{dq'}{dt}$  is te beschouwen als het massatransport per tijdseenheid dat door diffusie wordt veroorzaakt over de eenheid van oppervlak.

5.26 is nu te beschrijven als

$$\frac{1}{q_0} \int_0^\infty t \cdot \frac{\partial q'}{\partial t} \, dt \quad (5.28)$$

Als de integraal als somterm wordt geschreven en differenties worden ingevoerd wordt deze term gelijk aan

$$\frac{1}{q_0} \sum_{t=0}^{\infty} t \frac{\Delta q'(t)}{\Delta t} \Delta t \quad (5.29)$$

Hieruit is in te zien dat er een extra bijdrage aan de gemiddelde looptijd ontstaat die veroorzaakt wordt door het massatransport zoals dat door de diffusie wordt veroorzaakt. Normering vindt plaats door de factor  $q_0$ , die de totale verplaatste massa voorstelt.

In het navolgende (5.6) zal op de consequenties van deze afleiding voor de meetsituaties, zoals in dit proefschrift omschreven, nader worden ingegaan.

## 5.6. Bepaling van oppervlak en gemiddelde looptijd met een EPT en een LDRW verdeling.

### 5.6.1. Selectie en bewerking van de curven.

Om experimentele gegevens te verkrijgen over de nauwkeurigheid van de aanpassing van indicator-dilutiecurven met respectievelijk een LDRW en een EPT verdeling zijn een aantal curven op beide manieren bewerkt. Deze vergelijking is mede uitgevoerd om in het kader van de voorafgaande beschouwingen een uitspraak te kunnen doen over de te prefereren functie voor deze aanpassing.

Voor de vergelijking zijn de drie modelcurven gebruikt uit hoofdstuk III (fig. 3.3) en 21 ascorbinaatcurven verkregen bij proef B 77.03 (voor beschrijving van de meetprocedure zie 8.5.3). De bewerkingen werden als volgt uitgevoerd:

Modelcurven: Oppervlak en GLT werden bepaald uit alle bemonsterde meetpunten van de curve (voor de curven uit figuur 3.3.a, b en c waren dit respectievelijk 45, 40 en 34 meetpunten). Ook de LDRW- en

de EPT aanpassing werd met behulp van deze meetpunten uitgevoerd. De EPT aanpassing werd uitgevoerd analoog aan die beschreven voor de LDRW aanpassing in hoofdstuk II; de gebruikte ongenormeerde kansdichtheidsfunctie was echter die, afgeleid van formule 1.24.

#### Ascorbinaatcurven.

Figuur 5.3 geeft een voorbeeld van twee van deze curven. In totaal

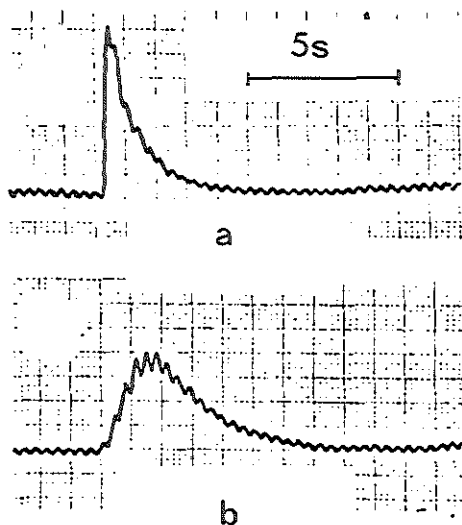


Fig. 5.3. Voorbeeld van twee curven verkregen tijdens een dierexperiment (B 77.03; voor gegevens zie paragraaf 8.5.3). Geïnjecteerd is respectievelijk in de linker- (a) en in de rechterventrikel (b); de monstername was in de aorta ascendens.

zijn 10 curven verkregen na injectie in het rechter ventrikel en 11 curven na injectie in het linker ventrikel. Beide malen vond de monstername plaats in de aorta ascendens. De bemonstering van het gemeten signaal werd met een frequentie van 10 Hz uitgevoerd. Zoals in figuur 5.3.a en b is te zien was er een geringe beïnvloeding van de curven door recirculatie. Om die reden werden de direct bepaalde oppervlakken en gemiddelde looptijden geschat door de staart van de curve semilogaritmisch te extrapoleren. Voor de curven na injectie in het linker ventrikel werd de tijd-

constante voor de extrapolatie bepaald tussen fracties van respectievelijk 0,3 en 0,1 van de piekconcentratie op het afdalende been; voor de curven na injectie in het rechter ventrikel waren deze fracties respectievelijk 0,4 en 0,2.

Formules 4.2 en 4.3 werden voor de berekening van oppervlak en GLT gebruikt. Voor de LDRW- en EPT aanpassing werden de meetpunten tot op 30% van het afdalende been gebruikt. Daar, om redenen vermeld in 8.5.2.2, geen ijking van ascorbinaatconcentratiewaarden werd uitgevoerd zijn de oppervlakken in arbitraire eenheden weergegeven; dit heeft geen invloed op de onderlinge vergelijking.

#### 5.6.2. Resultaten.

Modelcurve (fig.3.3)	$\lambda$	$\lambda$	Opp. (LDRW)	Opp. (EPT)	GLT (LDRW)	GLT (EPT)	GKA (EPT)
	LDRW	EPT	Opp. (direct)	Opp. (direct)	GLT. (direct)	GLT. (direct)	GKA (LDRW)
a	1,86	2,08	1,01	1,02	1,07	1,11	0,99
b	5,51	6,00	0,97	0,97	1,05	1,05	1,18
c	8,07	8,53	0,99	1,00	1,00	1,00	1,01

Tabel 5.1. Vergelijking van de resultaten uit de EPT- en LDRW aanpassingen van de modelcurven van fig. 3.3.

GKA = gemiddelde kwadratische afwijking; de GLT is gerekend vanaf  $T_v$ .

Tabel 5.1. geeft de numerieke resultaten der bewerkingen bij de modelcurven. Figuur 5.4 geeft een voorbeeld van de meetpunten van een linker ventrikelcurve, tegelijkertijd met de LDRW- en EPT aanpassing. Figuren 5.5.a tot en met f geven respectievelijk een grafische presentatie van de resultaten betreffende de schattingen van het oppervlak, de GLT en  $\lambda$  en de nauwkeurigheid van de aanpassing met de LDRW- en EPT verdeling.

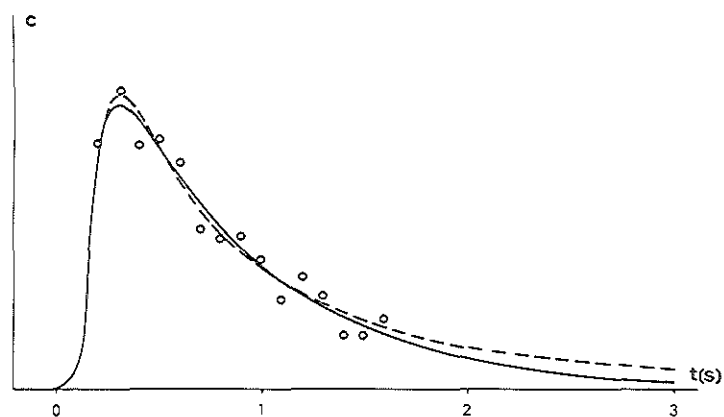


Fig. 5.4. LDRW aanpassing (—) en EPT aanpassing (----) bij een open curve uit proef B 77-03 met  $\lambda = 0,51$ . De ascorbinaatconcentratie is in arbitraire eenheden.

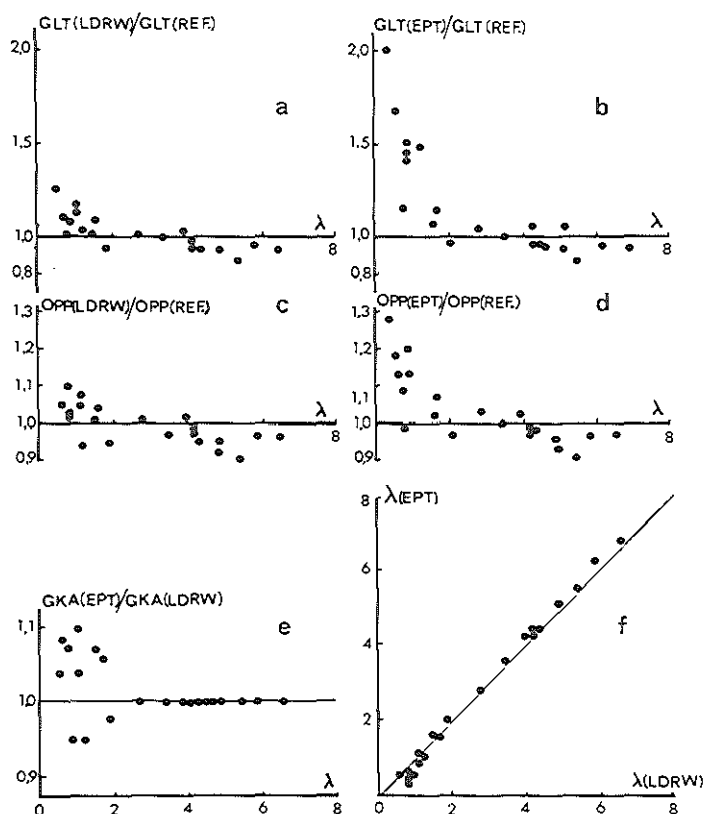


Fig.5.5. a en b: De verhouding tussen de gemiddelde looptijden vanaf  $T_v$ , verkregen met respectievelijk de LDRW- en de EPT aanpassing en de direct bepaalde gemiddelde looptijd. c en d: De verhouding tussen de oppervlakken, verkregen met respectievelijk de LDRW- en de EPT aanpassing, en het direct bepaalde oppervlak. e: De verhouding tussen de gemiddelde kwadratische afwijking (GKA) tussen experimenteel bepaalde en aangepaste punten, respectievelijk bepaald met de EPT- en de LDRW aanpassing. f: Verband tussen de  $\lambda$  parameter, verkregen na aanpassing met een ongenormeerde EPT verdeling en die verkregen met de ongenormeerde LDRW verdeling; identiteitslijn (—).

#### 5.7. Toepassing van de gemiddelde looptijd bij bepaling van distributievolumina na aanpassing van curven aan het LDRW model; discussie.

Bij het gebruik van het LDRW- of diffusie met drift model van Wise (1966) en Norwich en Zelin (1970) wordt geen terminale absorptie aangenomen. Deze auteurs stellen dat in de praktijk gemeten wordt in een vloeistofelement ter plaatse van de monsternamingsplaats en dat indicatordeeltjes als het ware oscilleren langs het monsternamepunt en zodoende meer dan éénmaal worden gemeten. Dit mechanisme is de basis voor het meten van een "mean residence time" die hoger is dan de "mean transit time" zoals die bepaald wordt bij convectieve stroming (centraal volume principe) of onder de voorwaarde van een eerste passagetijdenverdeling. Voor deze hypothese lijkt er tot nu toe geen experimentele bevestiging te zijn. In het onderzoek van Schlant et al. (1959), waarin bij gebruik van de GLT een overschatting werd gevonden van 12% van het centrale bloedvolume (long + hartshelften), bleek ten onrechte een haematocriet in de longcapillairen gebruikt te zijn, die gelijk gesteld was aan die in de grote arterien (zie § 5.4). Norwich en Zelin stellen dat een modificatie van het concept van de gemiddelde looptijd nodig is. Zij geven echter geen experimentele bevestiging van de consequentie van hun model voor het meten van volumina. Roberts et al. (1973) vinden voor residu detectie in meerfasensystemen een gemiddelde looptijd gelijk aan  $Q_d/\dot{Q}$  met  $Q_d$  als het distributievolumen voor een indicator en  $\dot{Q}$  de stroomsterkte in een systeem. Omdat zij tot het inlaatoppervlak en vanaf het uitlaatoppervlak alleen convectieve stroming aannemen is dit resultaat met het centraal volume principe bij convectieve stroming te vergelijken. Bij residu detectie wordt de totale hoeveelheid in een systeem bepaald met buiten het systeem geplaatste detectoren; diffusie over in- en uitlaatoppervlak heeft dan geen invloed op de meetwaarde. Als in een hypothetische situatie ter plaatse van een uitlaatoppervlak met be-

hulp van "snapshot"detectie de gemiddelde looptijd wordt bepaald ontstaat er een extra term die afhankelijk is van de diffusie over inlaat- en uitlaattooppervlak (zie paragraaf 5.5). Deze extra term geeft dan weer een "residence time" die bij vermenigvuldiging met  $\dot{Q}$  een overschatting geeft van het distributievolume. Roberts et al. (1973) stellen zelf dat deze "snapshot"detectie de enige manier van monstername is die beïnvloed wordt door de diffusieve component van het indicator transport. Bij de "fluid collection" monstername wordt de diffusiegradient geëlimineerd; hetzelfde is het geval bij het nemen van discrete bloedmonsters via een uitstroomtechniek. Bij de experimenten zoals beschreven in dit proefschrift zal bij de modelcurven uit hoofdstuk III en de  $^{131}\text{I}$  albumine en THO curven uit hoofdstuk VI op grond van de monsternametechniek de gemiddelde looptijd volgens bovenstaande de tijdvariabele zijn die voor de meting van distributievolumina gebruikt moeten worden. Voor de ascorbinaatcurven uit hoofdstuk VIII ligt dit niet voor de hand; de monstername vindt plaats door detectie met behulp van een platina (Pt)-electrode die in de lengterichting van de stroom is geplaatst. Om hier te beoordelen of het gebruik van de GLT toelaatbaar is dient een schatting gemaakt te worden van de diffusiecoëfficiënt ter plaatse van het monsternamepunt; deze bepaalt namelijk de intensiteit, waarmee indicatordeeltjes gedetecteerd worden. Deze diffusiecoëfficiënt moet vergeleken worden met die zoals gegeven door experimenteel bepaalde  $\lambda$  waarden en effectieve lengte en diameter van het systeem. In de aorta heerst over ongeveer 1/3 gedeelte van de hartcyclus turbulente stroming (Mc Donald, 1960; Norwich en Zelin, 1970); gedurende het overige deel kan de stroming als "stagnant" worden beschouwd. De effectieve diffusie-coëfficiënt kan in het geval van turbulente stroming als volgt worden bepaald:

Taylor (1954), Hays (1964) en Sittel et al. (1968) onderzochten het verband tussen de longitudinale dispersiecoëfficiënt.



(effectieve diffusiecoëfficiënt) en het dimensieloze Reynoldsgetal zoals gedefiniëerd in paragraaf 3.4.1 (formule 3.5).

De maximale stroomsnelheid zoals gemeten in de aorta van een konijn tijdens de ejectiefase (Mc Donald, 1952) is ongeveer  $0,6 \text{ ms}^{-1}$ ; wordt de diameter van de aorta bij het konijn op 1 cm gesteld, de viscositeit van bloed bij  $37^{\circ}$  op ongeveer 2 c Poise ( $0,002 \text{ N s m}^{-2}$ ; Altman en Dittmer, 1971) en de soortelijke massa op  $1200 \text{ kg m}^{-3}$  dan wordt  $Re \approx 4000$ . Uit fig. 7.4 volgt hieruit voor de effectieve diffusiecoëfficiënt  $\approx 18 \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ .

Als voorbeeld voor een diffusiecoëfficiënt zoals bepaald uit de indicator-dilutiecurve wordt de situatie gekozen zoals beschreven in paragraaf 8.5.3 (proef B 77-03) bij een big van ongeveer 8 kg. In het rechter ventrikel werd ascorbinaat geïnjecteerd en in de aorta ascendens vond de snapshotdetectie plaats. De gemiddelde GLT die bij de LDRW aanpassing werd gevonden was ongeveer 4,5 seconde (zie tabel 8.2). Bij een geschat hartminuutvolume van  $30 \text{ ml s}^{-1}$  werd het "centrale" volume op ongeveer 135 ml. geschat. Wordt het systeem als uniforme "flowbuis" beschouwd met een doorsnede, gelijk aan die van de aorta (ongeveer  $1 \text{ cm}^2$ ) dan volgt hieruit dat de lengte van deze stromingsbuis 135 cm is. Volgens het LDRW model wordt volgens formule 1.30 ( $\lambda = \frac{v x_0}{2D}$ ) bij aanname van een  $\lambda$  waarde van 4 voor D de waarde  $130 \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ . In ordegrrootte komt deze waarde overeen met die zoals door Norwich en Zelin bij hun hondeëxperimenten werd bepaald.

Op grond van de schatting van het Reynoldsgetal gedurende het turbulente gedeelte van de stroming binnen de hartcyclus ( $\approx 4000$ ) is in het bovenstaande een diffusiecoëfficiënt ter plaatse van het monsternamapunt van  $18 \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1}$  berekend. Deze blijkt dus een faktor vijf- tot tienmaal kleiner te zijn dan die berekend uit de waarde op grond van een diffusie met drift model. Bovendien zal tijdens het overige gedeelte van de hartcyclus de dispersie onder invloed van de Taylor diffusie geringer zijn (Taylor, 1954; zie

ook paragraaf 7.5 en 7.6). Ook zullen over het loodrecht op de stromingsrichting gelocaliseerde platina oppervlak van de polarografische meetcatheter (ongeveer  $2 \text{ mm}^2$ ) oscillaties met een amplitude  $< 1 \text{ à } 2 \text{ mm}$  worden uitgemiddeld en zodoende een verdere vermindering van het oscillatie-effect veroorzaken.

De conclusie uit de bovenstaande beschouwingen is dat ook in de meetsituatie bij de opname van de ascorbinaatcurven de situatie ter plaatse van het monsternamepunt zodanig is dat de GLT als de meest nauwkeurige tijdsvariabele voor de volumebepalingen gekozen dient te worden.

Om te onderzoeken of er situaties bestaan waarbij de mediane looptijd ( $\mu$ ) uit het LDRW model voor volumebepalingen gebruikt dient te worden zouden modelstudies uitgevoerd kunnen worden.

In deze buiten het kader van dit proefschrift vallende modelstudies zouden draadvormige meetopnemers kunnen worden gebruikt terwijl de graad van turbulentie in het systeem en bij de monsternameplaats kan worden ingesteld.

Uit de vergelijking van de aanpassing van het LDRW respectievelijk het EPT model aan de ascorbinaatcurve (figuur 5.5.a t/m f) blijkt dat de LDRW aanpassing voor  $\lambda$  waarden  $< 1,5$  nauwkeuriger schattingen geeft voor het oppervlak en de GLT.

Zoals uit hoofdstuk III blijkt zijn dit curven die de uitwas uit één compartiment benaderen en waarbij de SLE methode een vergelijkbare of in bepaalde gevallen zelfs grotere nauwkeurigheid van deze schattingen geeft. De geringe gemiddelde onderschatting van en de LDRW en de EPT aanpassing ten opzichte van referentiewaarden bij  $\lambda > 3$  (figuur 5.5.a t/m d) kan mogelijk gedeeltelijk verklaard worden uit het feit dat bij deze door fluctuaties beïnvloede curven zelfs de semilogaritmische extrapolatie van de staart van het afdalende been (zie paragraaf 5.6.1) een overschatting van de referentiewaarde heeft gegeven (zie ook de resultaten uit hoofdstuk IV). Uit tabel 5.1 blijkt voor de twee modelcurven met  $\lambda = 5,5$  resp.

8,1 deze afwijking gemiddeld een fractie minder dan 0,01 van de referentiewaarde af te wijken. Bovendien blijken de  $\lambda$ -waarden bij EPT en LDRW aanpassing goed overeen te komen (fig. 5.5.f). De conclusies uit deze  $\lambda$ -waarden worden dus niet door de keuze van deze aanpassingen beïnvloed.

De resultaten voor wat betreft de aanpassingen sluiten aan bij die uit hoofdstuk VII (paragraaf 7.4.5). Daar zal besproken worden in hoeverre de EPT- en de LDRW verdeling bij kleine  $\lambda$ -waarden de uitwascurve voor één compartiment benaderen.

De conclusies uit dit hoofdstuk kunnen als volgt worden samengevat:

- 1) De GLT is de tijdvariabele die, onafhankelijk van de modelkeuze, voor de bepaling van distributievolumina de voorkeur verdient.
- 2) Ondanks de effectieve terminale absorptie bij de gebruikte monsternamesystemen verdient de LDRW aanpassing de voorkeur boven de EPT aanpassing; ook de gevonden  $\lambda$ -waarden blijken niet door een keuze tussen bovengenoemde aanpassingen te worden beïnvloed. Deze conclusie is experimenteel gefundeerd. De ontstane tegenspraak dat niettegenstaande het gebruik van de LDRW aanpassing toch de GLT voor bepaling van distributievolumina kan worden gebruikt zou in verder modelonderzoek bij verschillende typen meetopnemers en stromingscondities kunnen worden onderzocht.

## HOOFDSTUK VI

### VERGELIJKING VAN DE LDRW BENADERING EN DE SLE METHODE BIJ DE DUBBELE INDICATOR-DILUTIE METHODE.

#### 6.1. Inleiding.

In het voorafgaande hoofdstuk (5.7) is aangegeven dat bij de "fluid collection" techniek de GLT als variabele voor de bepaling van distributievolumina moet worden gebruikt. Een toepassing hiervan geeft de bepaling van extravasculair longwater via de dubbele indicator-dilutiemethode. Simultane injectie en monsternamen van respectievelijk een vaatgebonden (intravasculaire) en een via de capillairwand in het extravasculaire water diffunderende indicator geeft twee distributievolumina. Het verschil tussen beide distributievolumina wordt beschouwd als het deel van het extravasculair longwater (EVLW) dat door de diffunderende indicator wordt bereikt.

In 6.2 zal de methodiek meer gedetailleerd worden beschreven.

Monsternamen vindt plaats in een perifere arterie. Zoals onder andere Marshall et al. (1960) en Marshall en Shepard (1961) hebben beschreven geeft deze plaats van monsternamen geen goed gedefinieerde distributievolumina voor de afzonderlijke indicatoren. De looptijden van aorta ascendens naar verschillende monsternamenplaatsen zijn niet gelijk en uit de afzonderlijke distributievolumina kan geen anatomisch volume worden berekend. Bij gelijktijdige injectie en monsternamen van beide indicatoren zal echter de beïnvloeding van de beide indicatortransportfuncties vanaf de aorta ascendens naar de monsternamenplaats via convoluties met identieke transportfuncties plaatsvinden.

Dit betekent dat de gemiddelde looptijden met gelijke tijdsinter-

vallen worden vermeerderd zodat de nauwkeurigheid van de gewenste meetwaarde, in casu het verschil tussen beide, niet wordt beïnvloed.

In ons onderzoek is  $^{131}\text{I}$  gebonden aan plasma albumine als intravasculaire indicator gebruikt; deze isotoop is als  $\gamma$  straler te detecteren. De diffunderende indicator was  $^3\text{HHO}$  ( $\text{THO}$ , getritieerd water), waarvan via de  $\beta$  straling de activiteit te meten is. Het voordeel van de laatste indicator is dat de vloeistofcompartimenten met water zelf als indicator worden bepaald. Een nadeel is dat de  $\beta$  straling een geringe energieinhoud heeft waardoor het nodig is dat de activiteit lange tijd in monsters wordt bepaald.

Een andere diffunderende indicator zou een hoeveelheid koude vloeistof kunnen zijn (bijv. isotonische zoutoplossing op kamertemperatuur), zoals gebruikt wordt bij de thermodilutietechniek. Deze techniek is echter sterk onderhevig aan storende factoren als koudeverlies in de weefsels. Het volume waarover de koude vloeistof wordt gedistribueerd is hierdoor niet gedefiniëerd. Een overzicht van indicatoren en andere aspecten van de meting geeft Staub (1974). De toepassing van de dubbele indicator-dilutiemethode vond plaats in het kader van een onderzoek bij patiënten met een variërende graad van longoedeem naar een relatie tussen klinische indices voor longoedeem, meetwaarden voor de effectieve filtratiedruk in de longcapillairen (kritische druk; zie paragraaf 7.2), pulmonale capillaire wiggedruk (zie paragraaf 7.2) en meetwaarden voor het extravasculaire longwater. Een overzicht van de totaalresultaten van het onderzoek wordt gegeven door Smith et al. (1977)

In hoofdstuk V (5.7) is aangegeven dat bij gebruik van intravasculaire indicatoren de LDRW aanpassing een beter bruikbaar model vormt dan de EPT aanpassing en de SLE methode.

In dit hoofdstuk wordt de LDRW aanpassing ook voor de diffunderende indicator toegepast; in paragraaf 7.4.5 zal aangetoond worden dat deze keuze toelaatbaar is.

Bij gebruik van radio-actieve indicatoren heeft de ruis de vorm van Poisson-fluctuaties op de meetwaarden. Het verzamelen van monsters, de bewerking hiervan en de ijking van de activiteiten tegen standaardwaarden introduceren een extra bron van toevallige fouten. De bespreking van de resultaten van de dubbele indicator-dilutiemethode in dit hoofdstuk zal zich beperken tot de door ruis veroorzaakte afwijkingen in de verhoudingen van de meetwaarden zoals gevonden met de LDRW aanpassing en de SLE methode. Deze resultaten zullen worden vergeleken met die in hoofdstuk IV, die betrekking hadden op ruis, gesuperponeerd op modelcurven.

## 6.2. De dubbele indicator-dilutiemethode.

### 6.2.1. Principe van de meting en gebruikte methodiek.

In figuur 6.1 is schematisch het principe van de meting weergegeven aan de hand van het model van Goresky (1963).

Fig. 6.1.c geeft beide indicator-dilutiecurven als de indicatoren simultaan worden geïnjecteerd.

Wordt de relatie

$$EVLW = HMV. (\bar{t}' - \bar{t}) \quad (6.1)$$

gebruikt met  $\bar{t}' =$  GLT voor THO

$\bar{t} =$  GLT voor  $^{131}\text{I}$  alb.

EVLW = extravasculair longwater

HMV = hartminuutvolume

dan vindt men een benadering van het EVLW, door Caubarrère et al. (1974) "whole blood equivalent volume" genoemd.

Daar een distributievolume voor water wordt bepaald dient rekening gehouden te worden met de stroomsterkte van de waterfractie

van bloed. Er ontstaat dan de volgende relatie (Chinard, 1975).

$$EVLW = HMV \cdot f_b (\bar{t}^i - \bar{t}) \quad (6.2)$$

met  $f_b$  = waterfractie van het bloed

$$f_b = f_p (1-Ht) + f_r \cdot Ht \quad (6.3)$$

waarin  $f_p$  = waterfractie van plasma

Ht = Haematocriet

$f_r$  = waterfractie van de erythrocyten

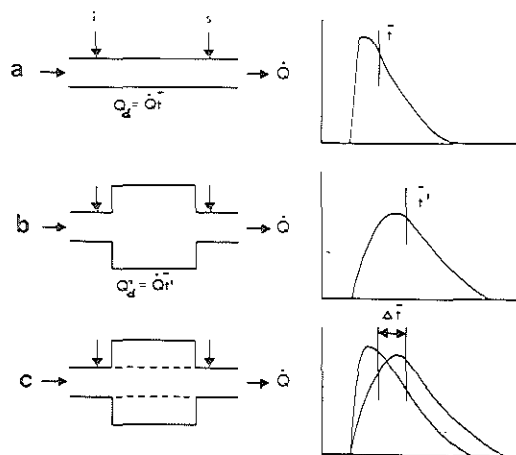


Fig.6.1. Schematische weergave van het principe van de dubbele indicator-dilutiemethode (naar Caubarrère et al., (1974) op grond van het model van Goresky (1963)). Voor verklaring zie tekst.

Het geringe verschil in loopsnelheid tussen erythrocyten en plasma ( $\bar{t}_{\text{plasma}}/\bar{t}_{\text{erythr.}} = 1,06$ ; Chinard, 1962) geeft bij gebruik van een aan plasma-albuminen gebonden indicator een enigszins verlaagde GLT voor deze indicator; hierdoor wordt een iets te groot EVLW gemeten. Deze geringe en niet geheel constante correctie (hij is van de vorm en grootte der erythrocyten afhankelijk) is niet in de berekening betrokken.

De methodiek is schematisch weergegeven in figuur 6.2 en wordt uitvoeriger beschreven door Smith et al. (1977).

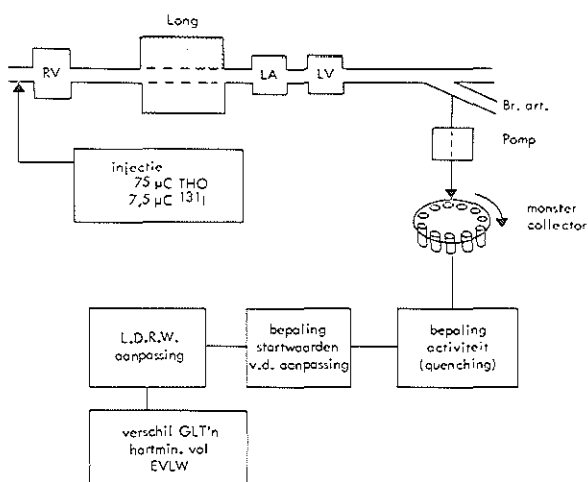


Fig. 6.2. Schematische weergave van de meetprocedure bij de dubbele indicator-dilutiemethode met behulp van de indicatoren  $^{131}\text{I}$  gemerkt albumine en THO. Voor verklaring zie tekst (naar Smith et al. 1977).

In het kort komt het erop neer, dat 0,25 ml van een mengsel van  $^{131}\text{I}$  alb. en THO (activiteiten respectievelijk 7,5  $\mu\text{Ci}$  en 75  $\mu\text{Ci}$ ) in het rechter atrium wordt geïnjecteerd. Elke twee seconden wordt aan de arteriële zijde der circulatie een bloedmonster afgenomen (0,5 tot 1 ml). Vergelijking van beide indicator-dilutiecurven is mogelijk doordat de concentratiemeetwaarden in promilles



van de geïnjecteerde activiteit worden uitgedrukt.

Voor de SLE methode werd de informatie gebruikt tussen 80 en 60% van de piekhoogte op het afdalende been. Voor de LDRW aanpassing werd de informatie tot 60% van de piekhoogte op het afdalende been gebruikt. De curven werden alleen in het onderzoek betrokken als informatie tot op het laatstgenoemde punt beschikbaar was.

#### 6.2.2. Bewerking der curven.

Doordat een toetsing van meetresultaten voor het oppervlak en de GLT vanaf  $T_v$  met referentiewaarden niet mogelijk was werden per bewerkte curve de quotiënten  $\text{Opp. (SLE) / Opp. (LDRW)}$  en  $\text{GLT (SLE) / GLT (LDRW)}$  bepaald. Omdat bij de hierboven aangegeven bewerking ook bij niet door fluctuaties verstoorte curven een afwijking in bovengenoemde quotiënten optreedt is, ter beoordeling van de extra afwijking onder invloed van de ruis, als referentie de afwijking in de quotiënten bepaald voor de niet door ruis gestoorde modelcurven met  $\lambda$  respectievelijk 1,9, 5,5 en 8,1 uit figuur 3.3.

Deze referentiewaarde werd berekend op grond van de resultaten vermeld in tabel 4.2. Bovendien werden ter vergelijking met de referentiewaarden het gemiddelde en de standaarddeviatie van de quotiënten voor de THO en  $^{131}\text{I}$  albumine curven bepaald in de  $\lambda$  bereiken voor respectievelijk  $\lambda < 4$ ,  $4 < \lambda < 6$ ,  $6 < \lambda < 14$ . Op grond van bovenstaande en in de vorige paragraaf genoemde criteria bleken bij 39 patiënten 34  $^{131}\text{I}$  albumine en 32 THO curven voor bewerking geschikt te zijn.

#### 6.3. Resultaten.

Tabel 6.1 geeft de meetresultaten voor de bij 39 patiënten bepaalde dubbele indicator-dilutiecurven. Twee albuminecurven waren niet voor bewerking geschikt; bij drie albuminecurven was  $\lambda > 14$ . Omdat de maximale  $\lambda(\text{THO})$  13,8 was werden ook de

laatste 3 albuminecurven niet bewerkt. Van de THO curven waren zeven niet bruikbaar voor de analyse. Tabel 6.2 geeft de gemiddelden en de standaarddeviaties voor de quotienten  $\text{Opp. (SLE) / Opp. (LDRW)}$  en  $\text{GLT (SLE) / GLT (LDRW)}$  in de  $\lambda$  bereiken  $\lambda < 4$ ,  $4 < \lambda < 6$  en  $6 < \lambda < 14$ . Tabel 6.3 geeft deze zelfde gegevens voor artifi- ciël met ruis verstoorde modelcurven. Figuur 6.3.a en b geven een voorbeeld van de curve respectievelijk bij een patiënt zonder klinische indicatie voor longoedeem (patient 2 uit tabel 6.1) en een patiënt waarbij wel overtuigende indices voor longoedeem aanwezig waren (patient 27 uit tabel 6.1). In de figuur zijn en de experimentele curven en de LDRW aanpassingen aangegeven. Figuur 6.4.a en b en figuur 6.5.a en b geven een grafische presentatie van de bovengenoemde quotienten voor de  $^{131}\text{I}$  albumine en THO curven als functie van  $\lambda$ ; bovendien zijn deze gegevens ook voor modelcurven ingetekend.

#### 6.4. Discussie en conclusies.

De gegevens gevonden bij de "in vivo" curven blijken op verschei- dene punten overeen te stemmen met die van de modelcurven. De ab- solute waarden van de quotienten  $\text{Opp. (SLE) / Opp. (LDRW)}$  en  $\text{GLT (SLE) / GLT (LDRW)}$  (fig. 6.4 en 6.5) vertonen dezelfde dalende trend met toenemende  $\lambda$ . Betrekken we de waarden van deze quotienten voor de ongestoorde modelcurven ook in de vergelijking dan kan een uit- spraak gedaan worden over de bias, die alleen door de ruis wordt veroorzaakt. In hoofdstuk IV is aangetoond, dat de bias bij de ongestoorde curven veroorzaakt wordt, doordat de SLE methode bij de in 6.2.1 beschreven bewerking een foutieve benadering is en daardoor overschattingen van het oppervlak en de GLT geeft. Bij de albumine curven blijkt de bias ten gevolge van de ruis en voor het oppervlak en voor de GLT te dalen bij toenemende  $\lambda$ .

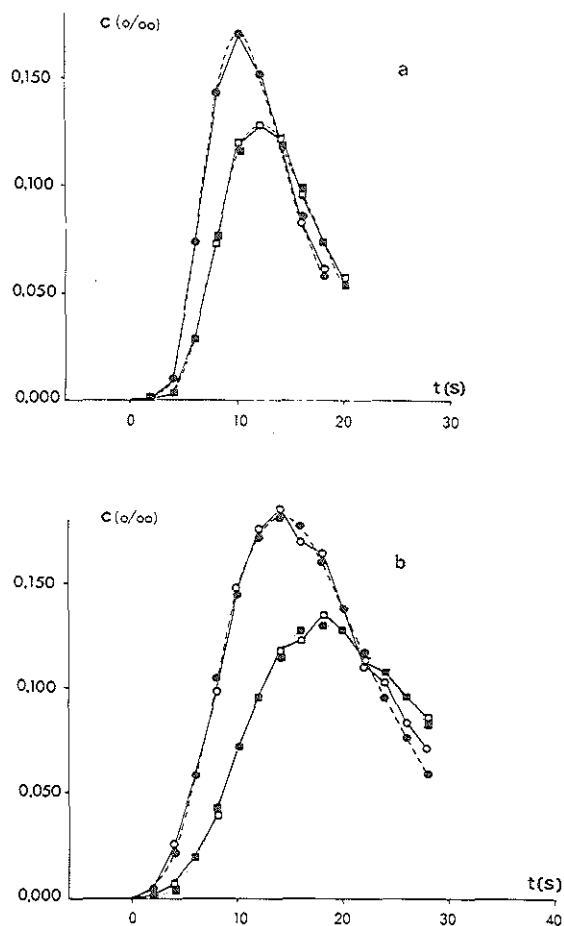


Fig. 6.3. Voorbeelden van experimentele meetgegevens en LDRW aanpassingen bij de dubbele indicator-dilutiemetingen zoals verkregen met de opstelling van figuur 6.2.  
a: Patient zonder longoedeem,  $\lambda(\text{alb}) = 6,1$ ;  $\lambda(\text{THO}) = 7,2$   
b: Patient met longoedeem,  $\lambda(\text{alb}) = 7,9$ ;  $\lambda(\text{THO}) = 6,2$ .  
Experimentele albumine curven (—o—o—); experimentele THO curven (—□—□—); LDRW aanpassing albuminecurven (—o—o—); LDRW aanpassing THO curven (—□—□—). Bij samenvallende punten is alleen het aangepaste punt weergegeven.

Pat. No.	LDRW aanpassing					SLE methode	
	$\alpha$ ( $10^3 \cdot \circ/\circ\circ$ . s)	$\lambda$	$\mu$ (s)	T(o) (s)	GLT (s)	opp. ( $10^3 \cdot \circ/\circ\circ$ . s)	GLT (s)
1 Alb	661	2.72	6.10	0.25	8.59	942	13.43
1 THC	526	4.87	8.24	-0.87	9.06	688	12.36
2 Alb	919	6.08	5.45	-0.01	6.34	967	6.73
2 THO	810	7.17	6.78	-0.33	7.04	887	8.17
3 Alb	734	4.25	6.54	-0.37	7.71	830	9.67
3 THO	662	4.52	7.42	-0.38	8.78	766	11.07
4 Alb	978	3.61	5.28	-0.01	6.74	1120	8.00
4 THO	878	5.38	7.13	-0.90	7.56	1026	9.08
5 Alb	1137	2.45	6.63	-0.27	9.06	1649	14.76
5 THO	--	--	--	--	--	--	--
6 Alb	1137	3.92	7.14	0.63	9.60	1446	12.66
6 THO	852	4.85	9.82	-0.09	11.75	1057	14.92
7 Alb	1785	7.12	7.93	-1.18	7.86	2143	9.63
7 THO	1237	7.79	9.96	-1.83	9.41	1338	10.29
8 Alb	959	3.91	4.54	-0.89	4.81	1060	5.62
8 THO	779	6.18	6.40	-1.90	5.53	1155	7.53
9 Alb	1360	8.53	6.13	-0.75	7.00	1478	6.69
9 THO	1237	7.79	9.96	-1.83	10.95	1158	9.24
10 Alb	1044	6.36	5.12	-0.45	5.47	1134	6.05
10 THO	723	6.06	6.33	-0.52	6.86	803	7.04
11 Alb	1445	6.93	5.94	-1.64	5.16	1495	5.45
11 THO	997	8.05	7.40	-2.17	6.15	1073	6.83
12 Alb	1207	7.21	5.65	-0.32	6.12	1370	6.97
12 THO	--	--	--	--	--	--	--
13 Alb	1390	6.12	5.47	-0.21	6.15	1441	6.42
13 THO	868	6.91	6.45	-0.36	7.02	926	7.55

a.

Tabel 6.1 Resultaten bij de bewerking van de dubbele indicator-  
a t/m c dilutiecurven volgens de methodiek zoals in de tekst be-  
schreven. Als tijdreferentie voor de  $T_0$  en de GLT is het  
verschijningstijdstip gebruikt.

104 Bij het Pat. no. is de patiëntenclassificatie aangegeven.  
Pat. met oedeem (\*); Pat. die na een oedeemperiode oedeem-  
vrij waren (\*\*); de overigen konden als normalen worden  
beschouwd.

Pat. No.	LDRW aanpassing					SLE methode	
	$\alpha$ (10 <sup>3</sup> .o/oo. s)	$\lambda$	$\mu$ (s )	T(o) (s)	GLT (s)	opp. (10 .o/oo s)	GLT (s)
14 Alb	2833	7.85	11.19	-2.13	10.49	3231	12.14
THO	--	--	--	--	--	--	--
15 Alb	1604	8.29	11.11	-2.97	9.48	2042	12.56
THO	--	--	--	--	--	--	--
16 Alb	1146	8.09	8.81	-2.05	7.85	1307	9.23
THO	1006	7.04	10.23	-2.12	9.11	1185	11.57
17 Alb	1220	8.18	9.88	-3.01	8.08	1327	9.04
THO	1026	6.22	10.94	-2.34	10.36	1318	14.1
18 Alb	3750	7.92	12.77	-2.19	12.19	3893	12.76
THO	1417	3.19	12.48	0.64	17.03	1756	20.96
19 Alb	3685	18.1	14.30	-7.18	7.91	4057	8.96
THO	726	13.83	13.39	-5.31	9.06	869	11.08
20 Alb	1006	6.81	5.42	-0.10	6.12	1100	6.73
THO	662	3.81	6.19	0.66	8.48	833	10.89
21 Alb	1391	5.89	8.38	-1.14	8.66	1546	9.82
THO	762	4.44	10.66	-0.55	12.51	903	15.25
22 Alb	3199	5.43	9.12	-1.03	9.77	4079	12.99
THO	--	--	--	--	--	--	--
23 Alb	1630	5.94	8.12	-1.49	7.99	1688	8.46
THO	848	6.76	9.42	-1.70	9.35	941	10.58
24 Alb	1263	17.65	8.04	-2.71	5.79	1308	6.01
THO	788	9.76	8.12	-1.41	7.55	943	9.08
25 Alb	1119	12.42	14.27	-5.43	9.98	1228	11.19
THO	--	--	--	--	--	--	--
26 Alb	1401	3.07	7.81	-0.85	9.50	1607	11.42
THO	--	--	--	--	--	--	--

Tabel 6.1 b.

Pat. No.	LDRW aanpassing					SLE methode	
	$\alpha$ ( $10^3$ .o/oo. s)	$\lambda$	$\mu$ (s)	T(o) (s)	GLT (s)	opp. ( $10^3$ .o/oo. s)	GLT (s)
27 Alb *	1689	7.93	10.59	-2.86	9.06	2002	11.15
THO	1541	6.15	11.96	-2.09	11.80	1816	14.28
28 Alb *	--	--	--	--	--	--	--
THO	974	5.21	9.03	-1.58	9.18	1232	12.24
29 Alb *	1106	11.08	9.85	-3.24	7.50	1199	8.27
THO	1055	5.43	10.00	-1.53	10.31	1195	12.03
30 Alb **	1089	4.37	9.62	-1.77	10.05	1398	13.90
THO	937	4.70	11.14	-1.97	11.55	1322	17.87
31 Alb **	2284	7.53	6.73	-1.30	6.32	2453	6.89
THO	2027	4.69	6.93	-0.37	8.03	2286	9.25
32 Alb **	1193	10.11	9.48	-2.15	8.27	1388	9.74
THO	1092	7.52	9.77	-1.27	9.80	1216	11.02
33 Alb *	1035	7.60	8.01	-1.78	7.28	1125	8.08
THO	911	5.87	9.17	-1.69	9.04	1021	10.42
34 Alb *	907	7.74	8.43	-2.16	7.36	1059	8.91
THO	861	6.02	9.49	-1.40	9.67	1050	12.15
35 Alb **	11091	16.30	9.57	-3.67	6.49	1287	7.05
THO	918	7.82	8.31	-1.67	7.71	1204	10.12
36 Alb *	910	6.34	5.91	-0.93	5.92	1001	6.66
THO	892	4.66	6.85	-0.61	7.71	1017	9.06
37 Alb *	1411	6.05	9.26	-0.29	10.50	2066	15.51
THO	844	3.59	11.76	-0.96	14.08	997	19.34
38 Alb *	2693	5.70	11.78	-2.64	11.20	3026	13.06
THO	1850	5.35	14.72	-2.77	14.70	2309	19.43
39 Alb *	--	--	--	--	--	--	--
THO	1112	5.14	6.79	-0.49	7.63	1262	8.78

Tabel 6.1. c.

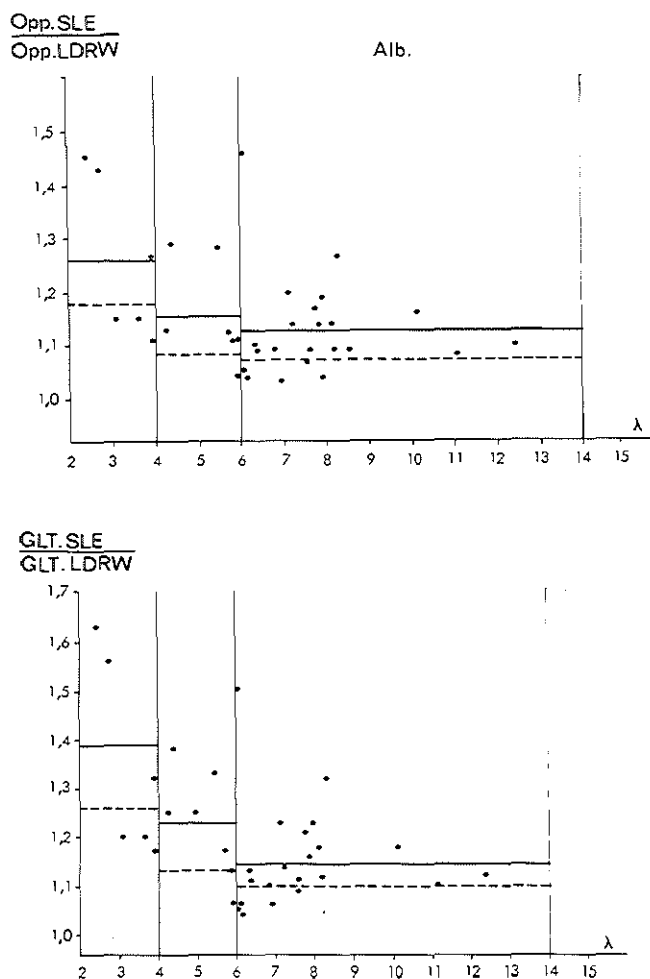


Fig. 6.4. De verhoudingen tussen de schattingen van het oppervlak enerzijds en GLT anderszijds voor de albuminecurven, bepaald met respectievelijk de SLE methode en de LDRW aanpassing bij patiënten. De verhoudingen zijn uitgezet als functie van  $\lambda$ . De resultaten zijn in klassen ingedeeld om een vergelijking met de resultaten bij de modelcurven mogelijk te maken. Gemiddelden, —; ongestoorde modelcurven, ----.

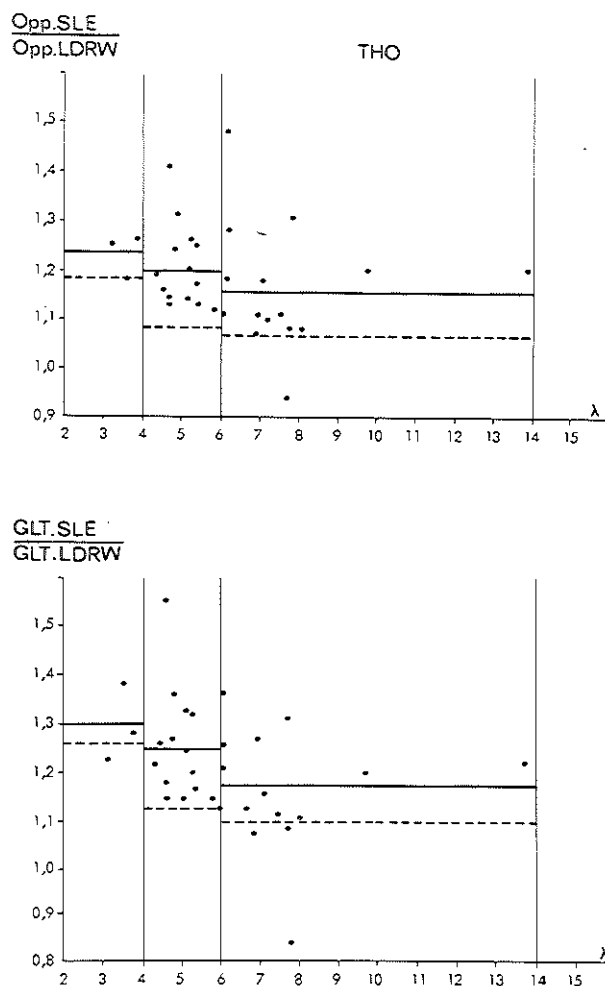


Fig.6.5. De verhoudingen tussen de schattingen van het oppervlak enerzijds en GLT anderzijds voor de THO curven, bepaalde met respectievelijk de SLE methode en de LDRW aanpassingen bij patiënten. De verhoudingen zijn uitgezet als functie van  $\lambda$ . De resultaten zijn in klassen ingedeeld om een vergelijking met de resultaten bij modelcurven mogelijk te maken. Gemiddelden, —; ongestoorde modelcurven, - - - -.



	$^{131}\text{I.alb.}$ (n=34)					THO (n=32)				
	n	Opp.SLE/ Opp.LDRW		GLT.SLE/ GLT.LDRW		n	Opp.SLE/ Opp.LDRW		GLT.SLE/ GLT.LDRW	
		gem.	SD	gem.	SD		gem.	SD	gem.	SD
$\lambda < 4$	6	1.26	0.15	1.39	0.24	3	1.23	0.04	1.30	0.08
$4 < \lambda < 6$	7	1.16	0.10	1.22	0.11	15	1.20	0.09	1.25	0.12
$6 < \lambda < 4$	21	1.13	0.09	1.14	0.10	14	1.16	0.13	1.18	0.13

Tabel 6.2. Statistische gegevens over de aanpassing van de patientencurven in de drie gekozen klassen van  $\lambda$  met respectievelijk de LDRW- en SLE methode (grafisch weergegeven in figuur 6.4 en 6.5); de GLT is berekend vanaf het verschijnings-tijdstip.

$\lambda$	Opp.SLE/Opp.LDRW			GLT.SLE/GLT.LDRW		
	on- gest.	met ruis		on- gest.	met ruis	
		gem.	SD		gem.	SD
1,9	1.18	1.43	0.47	1.26	1.70	0.63
5,5	1.08	1.16	0.18	1.12	1.18	0.21
8,1	1.07	1.21	0.22	1.10	1.27	0.32

Tabel 6.3. Aanpassingsresultaten op grond van de gegevens uit hoofdstuk IV bij de artificieel met ruis gestoorde modelcurven (figuur 3.3) ter vergelijking met de resultaten der patientencurven; de GLT is berekend vanaf het verschijnings-tijdstip.

Ook bij de modelcurven bleek, dat na artificiële superpositie van ruis een positieve bias in het met de SLE methode geschatte oppervlak en de GLT ontstond; deze bleek ook in sterkere mate bij de curve met  $\lambda = 1,9$  op te treden in vergelijking met de meer symmetrische curven. Hoewel deze bias met direct geschatte meetwaarden van de ongestoorde modelcurven werd vergeleken (paragraaf 4.3.) stemmen deze resultaten toch met die uit de patientencurven overeen. De LDRW aanpassing bleek immers bij de met ruis verstoorde modelcurven geen significante bias in het oppervlak en de GLT te geven, zodat in de noemer in bovenstaande quotienten geen systematische fout is opgetreden. Voor de THO curven blijkt de door ruis veroorzaakte positieve bias voor zowel het oppervlak als de GLT in het  $\lambda$  gebied  $< 4$  kleiner te zijn dan in het  $\lambda$  gebied van 4 tot 6. Daar deze groep ( $\lambda < 4$ ) voor THO slechts drie meetpunten bevatte kan aangenomen worden dat dit resultaat op toevalligheid berust. Uit figuur 6.4 en 6.5 blijken geen duidelijke verschillen tussen de relatie van  $\text{Opp. (SLE) / Opp. (LDRW)}$  respectievelijk  $\text{GLT (SLE) / GLT (LDRW)}$  en  $\lambda$  voor de Albuminecurven ten opzichte van de THO curven. Dit is te verklaren uit de in 6.1 aangegeven en in paragraaf 7.4.5. geargumenteerde toelaatbaarheid van het gebruik van het LDRW model zowel voor intravasculaire als voor de diffunderende indicator. De SLE methode is een meer empirische en slechts zijdelings op een compartimentenmodel gebaseerde benadering. Voor de resultaten met de SLE methode is op grond hiervan geen verschil te verwachten bij bewerking van de  $^{131}\text{I}$  albumine versus de THO curven.

De conclusies uit dit hoofdstuk kunnen als volgt worden samengevat.

1. Bij aanwezigheid van fluctuaties op de indicator-dilutiecurven zoals veroorzaakt door "Poisson" ruis bij radio-actieve indicatoren of door toevallige fouten in meetwaarden veroorzaakt door onnauwkeurigheden van de analyse bij discrete monsters geeft de

SLE methode niettegenstaande de gemiddelde nul in de praktijk een overschatting van het oppervlak en de GLT die toeneemt met toenemende scheefheid van de curven (afnemende  $\lambda$  waarden).

2. De invloed van de ruis op de onnauwkeurigheid van de LDRW zowel als de SLE aanpassing blijkt geen verschillen te tonen in de beschreven resultaten van de beide indicatoren  $^{131}\text{I}$ -Albumine en THO.

## HOOFDSTUK VII

### TOEPASSING VAN HET LOCAL DENSITY RANDOM WALK MODEL BIJ DUBBELE INDICATOR-DILUTIE CURVEN; FYSIOLOGISCHE INTERPRETATIE VAN DE $\lambda$ PARAMETER.

#### 7.1. Inleiding.

Voor een diffunderende indicator zal gedurende de passage door de longcapillairen de transportfunctie door twee fysische processen, convectie en diffusie, bepaald worden. Het transport in het intravasculaire lumen zal overwegend door convectie en in mindere mate door diffusie plaatsvinden, het transport in het vochtvolume van het alveolaire interstitium en eventueel de alveoli zelf uitsluitend door diffusie. In paragraaf 5.7 is toegelicht dat de GLT voor de bepaling van distributievolumina gebruikt kan worden. Er dient echter nog te worden aangetoond dat voor het transport van een diffunderende indicator als THO door de longcapillairen het LDRW model een goede benadering vormt. Om dit aan te tonen zullen een aantal modellen uit de literatuur worden besproken.

##### 1) Het model van Aris (1959).

Deze bestudeerde het transport van een diffunderende indicator in twee oneindig lange concentrische cilindrische fasen. Het diffusiegedrag kan volgens Aris beschreven worden met behulp van vijf dispersietermen, namelijk een term afhankelijk van de permeabiliteit van de capillairwand, een term afhankelijk van de axiale en één van de radiale diffusie in de capillair (binnenste concentrische cylinder), en een term afhankelijk van de axiale en één van de radiale diffusie buiten het capillair (buitenste concentrische cylinder). Aan de hand van de formules die Aris geeft voor deze vijf termen zal het relatieve belang hiervan

- voor het THO transport in de longcapillairen worden beoordeeld.
- 2) Een random-walk model zoals beschreven door Levitt (1972) en van Duyl (1976). Dit model is identiek aan het eerder beschreven EPT distributie model.
  - 3) Een model van Perl en Chinard (1968). Deze auteurs bouwen voort op het model van Aris, waarin zij ter vereenvoudiging een oneindig snelle radiale diffusie in capillair en omringend weefsel veronderstellen, alsmede een eindige, van de moleculaire diffusiecoëfficiënt van de diffunderende indicator afhankelijke, axiale diffusie in de weefselfase.

De EPT verdeling, het model van Perl en Chinard en de LDRW verdeling gaan uit van de diffusie met drift-differentiaalvergelijking (formule 1.25). De concentratie-tijdfuncties aan de uiteinden van een capillair-uitwisselingssegment verschillen doordat de randvoorwaarden op die plaats voor de drie modellen verschillend zijn. Daar dit consequenties heeft voor de toepasbaarheid van de modellen voor de bewerking van curven in verschillende meetsituaties zal de invloed van deze randvoorwaarden worden besproken.

Behalve de vraag over de toelaatbaarheid van het LDRW model voor de beschrijving van THO curven is ook van belang de vraag of de LDRW parameter  $\lambda$  fysiologische informatie kan verschaffen over de relatieve bijdrage van convectie en diffusie in het indicatortransport tussen injectie- en monsternamplaats. Daar de verblijfstijd in de longcapillairen slechts een gedeelte vormt van de GLT tussen injectie- en monsternamplaats dient hierbij ook de diffusie besproken te worden die onder invloed van laminaire stroming (Taylor diffusie) en turbulente stroming in de overige bloedvaten optreedt. Experimenteel is gebleken (7.3), dat er een relatie bestaat tussen de verhouding  $\lambda(\text{THO})/\lambda(\text{alb.})$  en de graad van het longoedeem, waarbij de mate van longoedeem werd gekwantificeerd door de kritische

druk. De kritische druk is dan gedefiniëerd als  $P_{cw} - \pi_p$  (pulmonaire capillaire wiggedruk minus plasma colloïd osmotische druk). De validiteit van deze kritische druk als maat voor de graad van longoedeem zal beknopt worden besproken waarbij op grond van de genoemde modelbeschouwingen een hypothese voor de bovenstaande relatie zal worden opgesteld.

## 7.2. De kritische druk ( $P_{kr}$ ) als maat voor longoedeem.

Voor de diagnose en de bepaling van de ernst van het longoedeem zijn een aantal klinische criteria in gebruik zoals de beoordeling van een thoraxfoto en de aanwezigheid van vochtige ronchi. Deze klinische criteria zijn niet goed bruikbaar om de betrouwbaarheid van een kwantitatieve bepalingsmethode als de dubbele indicator-dilutie methode te toetsen. De introductie van de Swan-Ganz catheter (Swan et al., 1970) maakte een bepaling van de druk in het veneuze longvaatbed en daarmee een schatting van de hydrostatische druk in de longcapillairen mogelijk. Hiertoe wordt de catheter vanuit een perifere vene opgeschoven tot in een pulmonaalarterie, waarna een "wig" wordt aangelegd. Het gebruik van dit drukcriterium als een van de factoren bij de pathogenese van longoedeem wordt onder andere voorgesteld door Heikkilä et al. (1973) en Crexells et al. (1973). In figuur 7.1 zijn de krachten over de capillairwand aangegeven, die bepalend zijn voor de vochtverplaatsing. De pulmonale capillaire wiggedruk ( $P_{cw}$ ) als schatting van de hydrostatische druk in de longcapillairen is slechts één van deze drukken. Da Luz et al. (1975), Smith et al. (1976), Smith et al. (1977) en anderen hebben beschreven dat bij het gelijktijdig meten van de pulmonale capillaire wiggedruk en de colloïd osmotische druk van het plasma het verschil van deze twee grootheden, kritische druk ( $P_{kr}$ ) genoemd, een meer selectief en betrouwbaar meetgegeven oplevert.

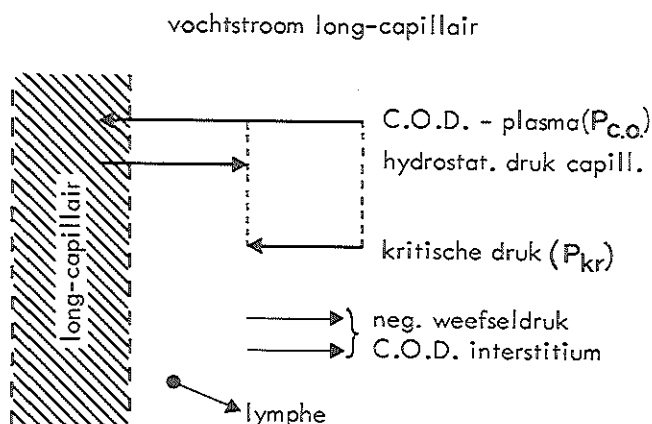


Fig. 7.1. Schematisch overzicht van de drukken, die de vochtstroom over de wand van een longcapillair bepalen; C.O.D. is colloïd osmotische druk (naar Smith et al., 1976).

voor de diagnose van longoedeem dan de  $P_{cw}$  alleen. Een toename van de  $P_{kr}$  betekent een toename van de graad van longoedeem. De  $P_{kr}$  zal om bovengenoemde reden in het volgende gedeelte van dit hoofdstuk als objectieve meetwaarde voor de ernst van het longoedeem worden gebruikt.

### 7.3. Vergelijking van de $\lambda$ parameters van de diffunderende en intravasculaire indicator; experimentele resultaten.

Zoals beschreven in hoofdstuk VI zijn bij 39 patienten met variërende graad van longoedeem LDRW aanpassingen uitgevoerd van de  $^{131}\text{I}$  albumine en THO curven zoals verkregen met de dubbele indicator dilutiemethode. In figuur 7.2 is voor 30 volledige metingen, waarvan de gegevens vermeld zijn in tabel 6.1 het verband aangegeven tussen  $\lambda(\text{THO})/\lambda(\text{alb})$  en de  $P_{kr}$ .

Als grens voor de overgang van de normale situatie naar beginnend longoedeem vonden onder andere Smith et al. (1977) het  $P_{kr}$  gebied van -1,8 tot -1,5 kPa (-13,5 naar -11 mmHg). De grens was vastgesteld op grond van de vergelijking van de  $P_{kr}$  met een aantal klinische criteria.

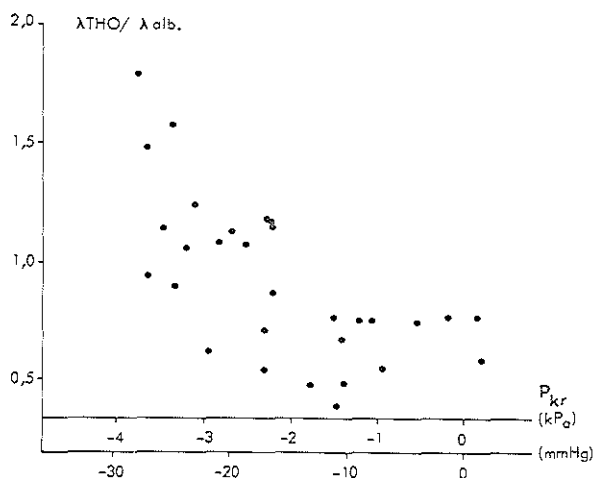


Fig. 7.2. Het verband tussen de verhouding van  $\lambda(THO)/\lambda(alb)$  en de kritische druk voor 30 dubbele indicator-dilutiecurven opgenomen bij patienten met en zonder longoedeem.

Binnen dit gebied bleek het drukevenwicht over de wand van de longcapillair (fig. 7.1) zodanig verstoord te worden dat een vermeerdering van de vochtfiltratie naar het alveolaire interstitium op trad. Uit figuur 7.2 blijkt een duidelijke vermindering van het quotient  $\lambda(THO)/\lambda(alb)$  bij toename van de kritische druk. Boven het vermelde grensgebied van -1,8 tot -1,5 kPa blijkt een stabilisatie van dit quotient op te treden.

Aan de hand van de hierna te bespreken modellen zal in paragraaf 7.6 een hypothese voor deze relatie worden opgesteld.



#### 7.4. Modellen voor indicatortransport in een intra- en extravasculaire fase.

##### 7.4.1. Het model van Aris.

Aris (1959) onderzocht de dispersie van een stof die zich in een gaschromatografische kolom verdeelde over een binnenste gasfase en een buitenste vloeistoffase. Een van de redenen voor zijn analyse was om op grond van de te berekenen dispersie aan het eind van een kolom schattingen te kunnen maken van de vereiste kolomlengte voor de spreiding van twee stoffen met bekende diffusie-eigenschappen in de gas- en de vloeistoffase. Levitt (1972) en van Duyl (1977) pasten zijn resultaten toe voor het transport van een diffunderende indicator in een vloeistof capillair met een omringende weefselfase. Aris ging uit van een oneindig lange cylindrische binnenste en een daarmee concentrische buitenste fase, gescheiden door een "interface" met een van de indicator afhankelijke permeabiliteit. De dispersie van de indicator beschouwde Aris als het resultaat van drie processen:

1. het gecombineerde effect van diffusie en convectie in de binnenste gasfase. (dragergas van de chromatograaf);
2. de eindige transportsnelheid over de "interface";
3. het gecombineerde effect van diffusie en convectie in de vloeistoffase.

Zijn analyse leverde de hierna volgende resultaten op, die ook voor het capillaire transport geldig zijn.

1. De gemiddelde concentratie in een dwarsdoorsnede van de twee fasen als functie van de plaats in de lengterichting van de capillair kan beschreven worden als een normale verdeling waarvan het gemiddelde zich beweegt met de gemiddelde transportsnelheid in beide fasen.
2. De variantie van de normale verdeling is een maat voor de dis-

persie van de indicator en neemt lineair toe met de door het gemiddelde afgelegde afstand.

3. De dispersiefactor  $K$  bestaat uit de som van 5 termen die elk afhankelijk zijn van karakteristieke aspecten van het transportproces.

$$K = K_{ac} + K_{at} + K_{rc} + K_{rt} + K_p \quad (7.1)$$

met  $K_{ac}$  en  $K_{at}$  als maat voor de axiale diffusie in het capillair respectievelijk het weefsel.

$K_{rc}$  en  $K_{rt}$  als maat voor de radiale diffusie in het capillair respectievelijk het weefsel.

$K_p$  als maat voor de permeabiliteit van de capillairwand.

Uit de punten 1 en 2 volgt dat random-walk modellen voor de analyse van het indicatortransport toepasbaar zijn. Met behulp van de uitdrukkingen die Aris afleidde voor de 5 afzonderlijke diffusie termen in formule 7.1 kan een schatting worden gemaakt van de relatieve bijdrage van deze afzonderlijke termen voor het transport van THO door een longcapillair.

Definiëert men:

$x_0$  = afstand in- tot uitstroomopening van het capillaire segment

$\epsilon$  =  $R(\text{capillair})/R(\text{weefselfase}) = R_c/R_w$  met  $R$  = radius

$Q_d$  = distributievolumen voor de indicator

$\dot{Q}$  = stroomsterkte door het systeem

$\kappa$  = weefsel- bloed verdelingscoëfficiënt voor de indicator

$D_m$  = Brownse diffusiecoëfficiënt voor de indicator

$P$  = permeabiliteit van het capillair membraan

$S$  = capillaire oppervlak

dan kunnen hierin de volgende variabelen worden uitgedrukt

$$\bar{t} = \kappa Q_d / \dot{Q} = \text{GLT}; \text{ voor THO is } \kappa = 1 \quad (7.2)$$

$$\delta = \text{Peclet factor} \equiv x_o^2 / \bar{t} D_m \quad (7.3)$$

$$\Delta = \tau_r / \bar{t} \text{ met } \tau_r = R_w^2 / D_m \text{ ("tijdconstante voor radiale diffusie")} \quad (7.4)$$

$P'$  = permeabiliteit over het hele capillairmembraan, genormaliseerd naar de stroomsterkte

$$= PS / \dot{Q} \quad (7.5)$$

$$\text{daar } Q_d = \pi R_c^2 x_o \text{ en } S = 2\pi R_c x_o \quad (7.6)$$

wordt met behulp van 7.2

$$\dot{Q} = 0,5 S R_c / \bar{t} \quad (7.7)$$

$$\text{zodat } P' = 2P\bar{t} / R_c \quad (7.8)$$

Wordt de permeabiliteit van het capillair identiek gesteld aan die van een waterlaag van 10  $\mu$  dik (van Duyl, 1976) dan wordt

$$P = 10^{-5} / 10^{-3} = 10^{-2} \text{ cm.s}^{-1} \text{ (Effros, 1978) met } D_m = 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}.$$

Voor  $R_c$  wordt de straal van een longcapillair genomen (ongeveer 5  $\mu$ ; Weibel, 1963) zodat  $P' = 40 \bar{t}$ . (7.9)

Met behulp van bovenstaande grootheden zijn de afzonderlijke diffusietermen van Aris te bepalen. Hij leidde hiervoor de volgende betrekkingen af.

$$K_{ac} = \epsilon^2 / \delta \quad (7.10)$$

$$K_{at} = (1 - \epsilon^2) / \delta \quad (7.11)$$

$$K_{rc} = (\Delta / 48) (11 - 16\epsilon^2 + 6\epsilon^4) \quad (7.12)$$

$$K_{rt} = (\Delta / 8) (1 - \epsilon^2) \{ \epsilon^2 - 3 - (4 \ln \epsilon / (1 - \epsilon^2)) \} \quad (7.13)$$

$$K_p = (1 - \epsilon^2)^2 / P' \quad (7.14)$$

Om de berekeningen voor een longcapillair uit te voeren dienen we een effectieve capillairlengte in te voeren. Volgens Weibel (1963) bestaat het capillaire netwerk over het oppervlak van een alveolus uit hexagonaal gegroepeerde segmenten. Tussen een pre- en een postcapillair vat zijn er over een afstand van 300  $\mu$  tot 500  $\mu$  onge-

veer duizend van deze segmenten, elk ter lengte van ongeveer  $10 \mu$  gegroepeerd. Om voor de capillairen van de long een indruk over de relatieve bijdrage van  $K_{rc}$ ,  $K_{rt}$  en  $K_p$  t.o.v.  $K_a$  te verkrijgen is uitgegaan van de volgende gegevens.

1. De diameter van een capillair is  $10 \mu$ ; voor de lengte wordt respectievelijk 10 en  $100 \mu$  gekozen.
2. Bij normalen zou het capillaire bloedvolume van de long ongeveer 100 ml zijn (Cotes, 1975). Staub (1974) geeft voor het extravasculair longwater bij normalen een gemiddelde uit verschillende onderzoeken aan van 100 ml; een vergelijkbare gemiddelde waarde (90 ml) werd door Smith et al. (1977) gevonden. Met de gegeven waarde voor het capillaire bloedvolume wordt  $\epsilon$  bij benadering 0,7. De passagetijd voor de erythrocyten in de capillairen wordt in de normale situatie op 0,7 s gesteld (Roughton, 1945). Hieruit volgt met bovenstaande gegevens voor THO een  $\bar{t}$  van 1,4 sec. Kiezen we als voorbeeld voor de oedeemsituatie een volume van het extravasculaire longwater van 400 ml dan wordt  $\epsilon = 0,5$ . De  $\bar{t}$  waarde voor THO in het capillaire segment wordt dan 3,5 sec.
3. De Brownse diffusiecoëfficiënt voor THO bij  $37^\circ$  is  $10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sec}$ . In tabel 7.1 zijn waarden voor de dispersiefactoren weergegeven, die berekend werden onder de bovenstaande voorwaarden.

$R_K$ ( $\mu$ )	$\Delta$	$P'$	$\epsilon$	$K_{rc}$	$K_{rt}$	$K_p$	$h_{cap}=10\mu$			$h_{cap}=100\mu$		
							$\delta$	$K_{ac}$	$K_{at}$	$\delta$	$K_{ac}$	$K_{at}$
7,2	0,036	56	0,70	0,0026	0,0071	0,0046	0,071	6,9	7,2	7,1	0,069	0,072
11,2	0,036	140	0,45	0,006	0,043	0,0045	0,029	7,0	27,4	29	0,07	0,274

Tabel 7.1. De schatting van de dispersiefactoren volgens Aris voor longcapillairen bij twee capillaire lengten ( $10$  en  $100\mu$ ) en twee EVLW waarden. Voor verklaring van de symbolen en de verdere gegevens zie tekst.

Van Duyl (1976) maakte een schatting van de dispersiefactoren voor inerte gassen voor het capillaire uitwisselingscompartiment in de hersenen; Levitt (1972) geeft deze dispersiefactoren voor de capillaire uitwisselingssegmenten in de hartspeer, skeletspieren en de lever. Voor de longcapillairen blijkt evenals in bovengenoemde onderzoeken de axiale diffusie de dispersie te bepalen.

#### 7.4.2. De toepassing van het random walk model bij een Krogh cylinder.

Krogh (1919) beschreef het capillaire uitwisselingssegment als een capillair met eindige lengte, omgeven door een weefseleenheid met hexagonale dwarsdoorsnede. Om berekeningen van het zuurstoftransport van capillair naar weefselfase mogelijk te maken nam hij voor het weefsel een circulaire doorsnede aan. Bij gebruik van het Krogh cylinder model wordt geen diffusie over het grensvlak aan de uitstroomopening aangenomen. Alle indicator verlaat via convectieve stroming de capillaire eenheid aan de uitstroomkant van de capillair. De analyse van de concentratie-tijdfunctie wordt dan identiek aan die zoals beschreven in 1.4.3.1 en appendix 2 voor een distributie van eerste passagetijden. Levitt (1972) en Van Duyl (1976) berekenden voor verschillende  $\lambda$  waarden van de EPT distributie de uitwascurven aan de uitgang van de Krogh cylinder; de ingangs concentratie-tijd functies waren resp. stapvormig (Levitt) en een delta functie (Van Duyl). Levitt vergeleek deze uitwascurven voor verschillende K bijdragen uit de dispersiefactoren van Aris (formule 7.1) met de curven die via een exacte, maar gecompliceerde numerieke berekening kunnen worden verkregen. Hij kwam tot de conclusie, dat de randvoorwaarden aan de uitstroomopening van de Krogh cylinder vooral bij kleine waarden voor  $\lambda$  grote invloed hebben op de vorm van de uitwascurve; deze conclusie werd door van Duyl bevestigd. Van Duyl komt tot de conclusie dat het in het navolgende beschreven model van Perl en Chinard (1968, zie paragraaf 7.4.3.) een betere beschrijving geeft van de overdracht in een Krogh cylinder.

In paragraaf 7.4.4. en in de discussie (7.6) wordt hier nader op ingegaan.

#### 7.4.3. Het model van Perl en Chinard.

Ook Perl en Chinard (1968) geven een model voor het indicator-transport in een capillair uitwisselingssegment, waarbij het capillair door meerdere weefselfasen is omgeven. Ten opzichte van het model van Aris maken zij een vereenvoudiging die op grond van de relatieve bijdrage van de dispersiefactoren in formule 7.1 voor vele fysiologische situaties gewettigd lijkt (paragraaf 7.4.1). Zij veronderstellen een oneindig snelle radiale diffusie en oneindig grote membraanpermeabiliteit. De axiale diffusie wordt dan de dispersie bepalende faktor. Bovendien nemen zij aan dat het transport van indicator over inlaat- en uitlaattooppervlak alleen door convectieve stroming naar de ingang van het capillair en vanaf de uitlaat van het capillair plaatsvindt.

Zij gaan uit van de vergelijking

$$\frac{\partial C(x,t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} - \frac{\dot{Q}x_o}{\kappa Q_d} \frac{\partial C}{\partial x} \quad (7.15)$$

met  $\kappa$  = gemiddelde weefsel-bloed partitiecoëfficiënt

$Q_d$  = totale weefselvolume

$\dot{Q}$  = stroomsterkte in capillaire segment

$D$  = gemiddelde diffusiecoëfficiënt voor het totale weefselvolume gewogen naar de "oplosbaarheidsvolumina" voor de indicator in de verschillende weefselfasen

$x_o$  = lengte van het capillaire segment.

Daar  $\kappa Q_d$  gelijk is aan het distributievolume wordt

$$\frac{\dot{Q}x_o}{\kappa Q_d} = \frac{x_o}{t} = v \quad (7.16)$$

Definieert men  $\bar{t}$  als GLT en  $v$  als lineaire stroomsnelheid dan wordt formule 7.15 identiek met de diffusie met drift vergelijking (formule 1.25), zoals die door Norwich en Zelin (1970) werd opgesteld voor de beschrijving van het indicatortransport in een uniforme "flowbuis". Als randvoorwaarde voor de concentratie aan de uitstroomzijde van het systeem nemen Perl en Chinard aan dat de indicatorflux ( $J(t)$ ) juist binnen het uitwisselingssegment gelijk is aan die buiten het segment.

Binnen het segment (index -):

$$J(t) = (\dot{Q}/\kappa) C(x_0^-, t) - A \cdot D \left( \frac{\partial C}{\partial x} \right)_{x_0^-} \quad (7.17)$$

Buiten het segment (index +):

$$J(t) = (\dot{Q}/\kappa) C(x_0^+, t) \quad (7.18)$$

met

$A$  = totale doorsnede van het weefselsegment.

De afvoer van het segment vindt uitsluitend via convectieve stroming plaats. Als aangenomen wordt dat er geen concentratiediscontinuïteit bestaat geeft subtractie van 7.17 en 7.18

$$\left( \frac{\partial C}{\partial x} \right)_{x_0^-} = 0 \quad (7.19)$$

Perl en Chinard geven geen algemene oplossing voor 7.15. Er blijken echter respectievelijk voor kleine waarden van  $t/\bar{t}$  en voor grotere waarden twee verschillende benaderingsformules voor de schattingen van  $C(t, x_0)$  gevonden te kunnen worden. De ongenormeerde kansdichtheidsfuncties voor de looptijden van de indicator kunnen bij verschillende Pecletgetallen en met  $t/\bar{t}$  als onafhankelijke variabele worden bepaald; voor voorbeelden ervan zie paragraaf 7.4.4.

Perl en Chinard vonden een goede overeenstemming met experimentele curven van indicatoren met verschillende diffusiesnelheden in het weefsel van de nier van de hond. Als uitwisselingssegment werd het vaatbed met het aangrenzende weefsel van de nier beschouwd. De injectie vond plaats in de nier arteriën en de concentratiemeting in een niervene.

#### 7.4.4. Invloed van de randvoorwaarden bij de oplossing van de diffusie met driftfunctie voor een capillair uitwisselingssegment.

De tot nu toe beschreven modellen ter beschrijving van de concentratie-tijdfunctie aan de uitstroomopening van een capillair uitwisselingssegment gaan alle uit van de diffusie met drift functie (vgl. 7.15). Zij verschillen echter in de gebruikte randvoorwaarden ter plaatse van de uitstroomopening. Levitt (1972) en Van Duyl (1976) veronderstelden bij een eendimensionale diffusie, gekenmerkt door de dispersietermen van Aris ((1959); formule 7.1) een GLT die gekarakteriseerd werd door het quotient tussen het distributievolume en de stroomsterkte; dit betekent een overeenkomst met een EPT verdeling. Perl en Chinard (1968) introduceerden in verband met de convectieve uitstroming via de capillair de randvoorwaarde dat  $(\partial C(t)/\partial x)_{x_0} = 0$ . Bij de beschouwing van de randvoorwaarden zal ook het LDRW model worden betrokken; hierbij werd ook van vergelijking 7.15 uitgegaan. Ter plaatse van de uitstroomopening werden geen restricties ter oplossing van de differentiaalvergelijking gesteld. De concentratie werd bepaald in een oneindig dunne schijf waarover een diffusiegradiënt was gedefiniëerd. Het Pecletgetal bepaalde de relatieve bijdrage van indicatortransport onder invloed van diffusie en convectie. Om het gedrag van de drie bovengenoemde oplossingen te vergelijken zijn deze voor een overwegend diffusie-transport ( $Pe = 1 \rightarrow \lambda = 0,5$ ) en een overwegend transport door convectie ( $Pe = 10 \rightarrow \lambda = 5$ ) met elkaar vergeleken. Voor de curven op basis van het Perl en Chinard model zijn de



gegevens van van Duyl (1976) gebruikt. De resultaten zijn weergegeven in figuur 7.3.

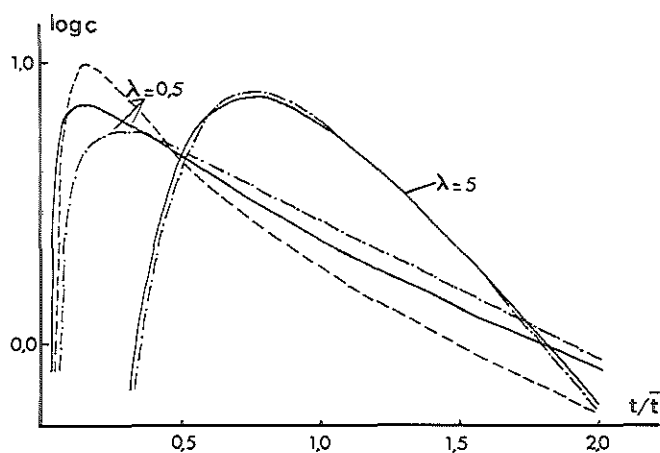


Fig. 7.3. Semilogarithmische presentatie van genormeerde concentratie-tijd functies aan de uitgang van een capillair uitwisselingssegment. Weergegeven zijn de curven, die berekend werden bij  $\lambda$  waarden van respectievelijk 0,5 en 5 op grond van het model van Perl en Chinard (---.-.-), een EPT verdeling (-----) en een LDRW verdeling (—). Voor de curven volgens Perl en Chinard zijn gegevens van van Duyl (1976) gebruikt; de EPT en LDRW verdelingen voor  $\lambda=5$  vallen vrijwel samen.

7.4.5. De toelaatbaarheid van het LDRW model voor de aanpassing van indicator-dilutiecurven over een capillair uitwisselingssegment; discussie en conclusie.

Bij een oneindig snelle axiale diffusie ontstaat er in het uitwisselingssegment na injectie van indicator een homogene concentratie.

De uitwascurve behoort dan te naderen tot die van een compartiment waarbij de tijdconstante van de exponentiële uitwascurve gelijk dient te worden aan de gemiddelde looptijd van de indicator. De oplossing zou dan naderen tot het eencompartimentenmodel, zoals dat door Kety (1951) is onderzocht.

Aan deze eis blijkt alleen het model van Perl en Chinard te voldoen. Perl en Chinard en van Duyl (1976) vergeleken voor dit model de tijdconstante zoals gevonden uit de helling van het lineaire gedeelte van de semilogaritmische presentatie van het afdalende been met die uit de relatie  $\kappa Q/\dot{Q}$  met symbolen als in formule 7.15. In de limietsituatie ( $Pe = 0$ ) zijn beide tijdconstanten gelijk. Tot  $Pe = 1$  geeft de tijdconstante uit de loglineaire relatie een onderschatting van minder dan 10%. Uit figuur 7.3 blijkt dat voor lage Peclet getallen ook de LDRW oplossing een redelijke benadering geeft, als het voldoen aan bovengenoemde eis als criterium wordt aangenomen. De EPT verdeling blijkt bij lage Peclet getallen echter duidelijk van een compartimentele uitwascurve af te wijken. Bij  $Pe = 10$  blijken de oplossingen uit de drie modellen voor de EPT- en LDRW verdeling vrijwel identiek te zijn; de Perl en Chinard oplossing wijkt heel weinig af. Dit is te verklaren uit het feit dat bij overwegend convectief transport randvoorwaarden die betrekking hebben op diffusietransport over het uitstroomoppervlak een geringere invloed zullen hebben. Wat dit betreft sluit de discussie aan bij die in paragraaf 3.6 en 5.7. Voor  $\lambda$  waarden groter dan 2 ( $Pe$  groter dan 4) bleken experimentele indicator-dilutiecurven met een vergelijkbare nauwkeurigheid aan een LDRW- of EPT verdeling aangepast te kunnen worden. Voor  $\lambda$  waarden kleiner dan 2 bleek de EPT aanpassing het oppervlak zowel als de GLT duidelijk te overschatten, hetgeen in veel mindere mate gold voor de LDRW aanpassing.

Uit het voorafgaande kan het volgende worden geconcludeerd.

Voor de analyse van concentratie-tijdfuncties aan de uitgang van

een capillair uitwisselingssegment zoals dat onder andere geldt voor longcapillairen is het model van Perl en Chinard (1968) van de besproken modellen het meest geschikt. Het LDRW model wijkt hier in geringe mate vanaf; bovendien levert het uitwisselingssegment in de gehele transportfunctie tussen injectie en monsternameplaats slechts een geringe bijdrage.

De LDRW aanpassing van indicator-dilutiecurven blijkt ook voor diffunderende indicatoren in vergelijking met de besproken benaderingsmethoden nauwkeurige schattingen van oppervlak en GLT op te leveren.

#### 7.5. Het Pecletgetal bij laminaire stroming in een buis (Taylor diffusie).

Taylor (1953) analyseerde de longitudinale dispersie zoals deze veroorzaakt wordt door het verschil in convectiesnelheden op verschillende afstanden van het centrum van een buis waarin een laminaire stroming heerst.

De door de laminaire stroming veroorzaakte dispersie wordt tijdens de stroming tegengewerkt door een van de molecuulgrootte van de indicator afhankelijke radiale diffusie die door de Brownse beweging der moleculen wordt veroorzaakt.

Taylor berekent de volgende relatie

$$\text{Longitudinale diffusiecoëfficiënt} = D_L = \frac{a^2 v_o^2}{192 D_m} \quad (7.20)$$

met

$a$  = straal van de buis

$v_o$  = lineaire stroomsnelheid in het centrum van de buis

$D_m$  = moleculaire diffusiecoëfficiënt

De longitudinale diffusie treedt op ten opzichte van een vlak dat zich met een snelheid van  $1/2 v_o$  verplaatst.

Het Pecletgetal (identiek aan  $2\lambda$ ) in een dergelijk systeem wordt

$$Pe = 2\lambda = \frac{1}{2} v_o x_o / D_L \quad (7.21)$$

met  $x_o$  als afstand van injectie tot monsternamplaats.

Bij invullen in 7.21 wordt  $\lambda$

$$\lambda = 48 D_m x_o / a^2 v_o \quad (7.22)$$

Hieruit blijkt dat bij gelijke  $x_o$ ,  $a$  en  $v_o$  het Peclet getal voor een indicator afhankelijk is van de  $D_m$  voor de indicator in de stromende vloeistof.

De wet van Graham geeft als benadering dat de  $D_m$  omgekeerd evenredig is met de wortel uit het molecuulgewicht. Met molecuulgewichten voor THO en serum albumine respectievelijk 20 en ongeveer 69.000 wordt

$$\lambda(\text{THO}) / \lambda(\text{serum albumine}) \approx 50 \quad (7.23)$$

De geringere diameter van het THO molecuul geeft een snellere radiale diffusie en daarmee een geringere longitudinale diffusiecoëfficiënt voor het THO zodat indien beide hetzelfde intravasculaire systeem doorlopen, in deze situatie THO dilutiecurven meer symmetrisch zullen zijn dan serumalbuminecurven.

#### 7.6. Het Pecletgetal bij turbulente stroming in een buis.

Taylor (1954), Hays (1964) en Sittel et al. (1968) onderzochten de grootte van de longitudinale dispersie bij turbulente stroming. De turbulentie wordt dan beschreven via het dimensieloze getal van Reynolds ( $Re$ ); de relatie hiervoor is gegeven in formule 3.5.

Figuur 7.4 geeft een grafiek uit het werk van Sittel et al. (1968) waarin  $\log(D_L)$  is uitgezet tegen  $\log(Re)$  en waarin de resultaten van Taylor en Hays zijn verwerkt.

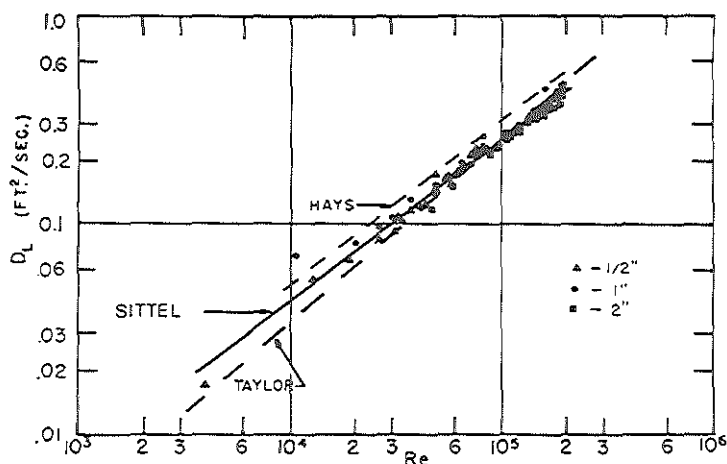


Fig. 7.4. Verband tussen de gemiddelde longitudinale effectieve diffusie-coëfficiënt en het Reynoldsgetal in rechte gladde buizen (naar Sittel et al., (1968)).

Het Pecletgetal wordt onder deze condities niet beïnvloed door het molecuulgewicht van de indicator.

#### 7.7. Het Pecletgetal bij een diffunderende en een intravasculaire indicator; discussie en conclusies.

De dispersie van de indicatoren wordt bij de dubbele indicator-dilutiemethode door een aantal factoren beïnvloed.

- 1) Dispersie door parallelle passagebuizen van verschillende lengte.
- 2) Dispersie in homogene mengkamers (linker en rechter hart).
- 3) Dispersie door de turbulentie in de grote vaten gedurende een gedeelte van de hartcyclus.

- 4) Dispersie door de laminaire stroming in de grote vaten gedurende een gedeelte van de hartcyclus.
- 5) Dispersie in het extravasculaire longwater voor een diffunderende indicator.

De resultaten zoals beschreven voor de verhouding  $\lambda(\text{THO})/\lambda(\text{albumine})$  in relatie tot de graad van longoedeem geven in de normale situatie een  $\lambda(\text{THO})$ , die groter is dan  $\lambda(\text{albumine})$ . Bij toename van de graad van longoedeem, i.c. de kritische druk daalt het quotient tot waarden kleiner dan 1. Bij beschouwingen van de bovengenoemde oorzaken voor de dispersie van de indicatoren kan met behulp van de gegevens uit de beschreven modellen de volgende hypothese voor de bovengenoemde relatie worden opgesteld. Een verschil in dispersie tussen THO en albumine kan alleen verklaard worden door het kleinere Pecletgetal voor een diffunderende indicator in een capillair uitwisselingssegment of door een groter Pecletgetal voor een laagmoleculaire indicator bij laminaire stroming. In de normale situatie zal de GLT voor de THO moleculen in het capillaire uitwisselingssegment een geringe fractie zijn van de totale GLT tussen injectie- en monsternamapunt. Daar gedurende een gedeelte van de hartcyclus laminaire stroming optreedt in een deel van de circulatie tussen injectie- en monsternamapunt (venen, longvaatbed) zou dit type stroming in de normale situatie de bepalende faktor kunnen zijn voor het verschil in de Peclet factoren voor de beide indicatoren. Hieruit zou in deze conditie de grotere symmetrie van de THO curven ten opzichte van de albuminecurven te verklaren zijn. Bij toenemende grootte van het extravasculaire watercompartiment zal voor de waterfractie in dit segment een toenemende passagetijd gelden. Vermoedelijk zal deze relatieve beïnvloeding van het Pecletgetal voor de THO de dispersie door laminaire stroming zodanig gaan overheersen dat het quotient  $\lambda(\text{THO})/\lambda(\text{albumine})$  tot waarden kleiner dan 1 daalt. Op grond van bovenstaande zou bij toenemende kritische druk een continue daling van  $\lambda(\text{THO})/\lambda(\text{albumine})$  verwacht mogen wor-

den; zeker zou de overgang van interstitieel naar alveolair longoedeem (het gebied van 0,7 tot 0 kPa (-5 tot 0 mmHg) voor de kritische druk) in de resultaten tot uiting moeten komen. Een mogelijke verklaring ervoor dat dit niet het geval is kan gegeven worden op grond van de beschouwingen van Caubarrère et al. (1974). Bij patiënten met een ernstige graad van cardiaal longoedeem (de onderzochte patientengroep) ontstaat er in de long een zodanig pathologische situatie, dat bij een verlaagd hartminuutvolume (Smith et al., 1977) slechts een gedeelte van de longgebieden wordt doorstroomd. Het niet of slecht doorstroomde gebied wordt zelfs veel groter dan het apexgebied waarin normaal een geringe doorbloeding plaats vindt (zone I van West et al., 1960). De consequentie van deze partiële doorbloeding is dat slechts een deel van de totale hoeveelheid longwater wordt "gezien" door de diffunderende indicator. Hierdoor zal ook de invloed van de fysische processen in het capillaire uitwisselingssysteem in verhouding tot de bijdrage van de overige systeemcompartimenten tussen injectie- en monsternamepunt op de uiteindelijke resulterende curve af kunnen nemen.

## HOOFDSTUK VIII

### DE ANALYSE VAN SAMENGESTELDE INDICATOR-DILUTIECURVEN.

#### 8.1. Inleiding.

In pathologische situaties zoals cardiale rechts-links (R→L) en links-rechts (L→R) shunts zal een gedeelte van de indicatordeeltjes een sterk afwijkende frequentieverdeling van de looptijden ondergaan die gesuperponeerd wordt op de frequentieverdeling in de hoofdtak van de circulatie. Deze afwijking zal niet optreden bij een pulmonale R→L shunt. Deze wordt namelijk bepaald door bloed dat de longcapillairen doorstroomt zonder in gasevenwicht te zijn gekomen met het alveolaire gas. Daar dit bloed deel uitmaakt van de hoofdtak van de circulatie wordt de frequentieverdeling van de indicatordeeltjes niet beïnvloed. Een superpositie van frequentieverdelingen doet zich ook voor bij het opnemen van radiocardiogrammen. Over de thorax wordt de activiteit gemeten van een radioactieve indicator (bijv.  $^{99m}\text{Tc}$ ) die binnen het detectieveld van de scintillatieteller na veneuze inspuiting achtereenvolgens rechter hartshelft, longcapillairen en linker hartshelft passeert. De geregistreeerde curve is op te vatten als een superpositie van rechter- en linkerhartcurve waarbij het verschil tussen de gemiddelde looptijden voor deze curven bepaald wordt door de frequentieverdeling voor de looptijden in de longcapillairen.

Fig. 8.1.a geeft een karakteristieke vorm van de curve bij een R→L shunt, zoals die optreedt bij een pasgeboren big met een nog niet gesloten foramen ovale. Fig. 8.1.b geeft de vorm weer bij een L→R shunt zoals die aanwezig was bij een kind met een ventriculair septum defect (VSD). In beide curven was de indicator Na-ascorbinaat (voor details over de methodiek zie 8.5.2.2.).



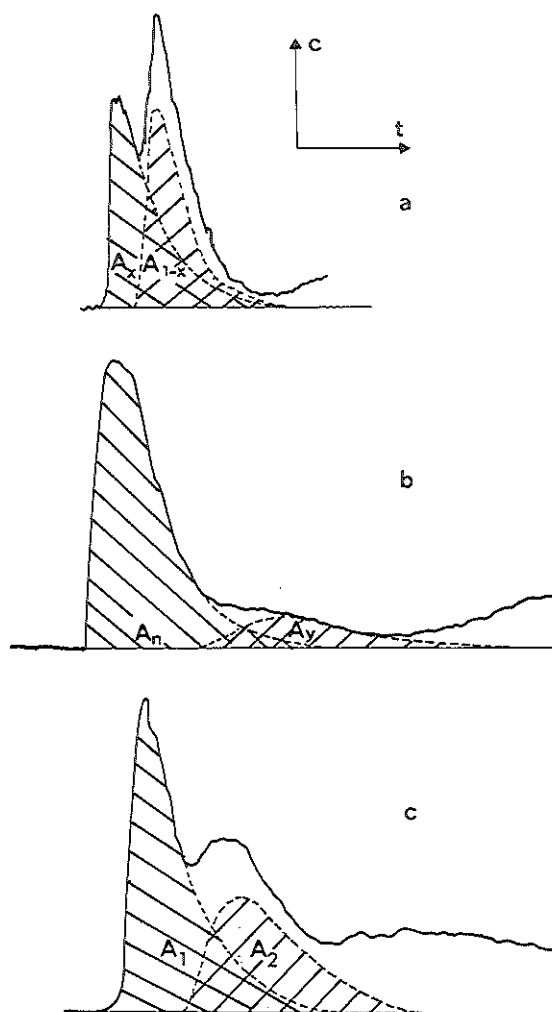


Fig. 8.1. Drie voorbeelden van superpositie van primaire curven:  
 — experimentele curve; --- primaire curve; A = oppervlak;  $\diagup$   $A_x$ ,  $A_n$ ,  $A_1$ ;  $\diagdown$   $A_{1-x}$ ,  $A_y$ ,  $A_2$ .  
 a. Ascorbinaat verdunningscurve, opgenomen bij een pasgeboren big met geopend foramen ovale tijdens PEEP beademing (R→L shunt; de grootte van de shunt =  $A_x/(A_x + A_{1-x})$ ).  
 b. Ascorbinaatverdunningscurve, opgenomen bij een kind met een ventriculair septum defect (L→R shunt; de grootte van de shunt =  $A_y/A_n$ ).  
 c. Radiocardiogram, opgenomen met  $^{99m}\text{Tc}$  ( $A_1$  behoort bij passage door rechter hart,  $A_2$  door linker hart).  
 In de drie gevallen is voor het rechterhart geïnjecteerd; bij a en b is arterieel bemonsterd. Voor verdere verklaring zie tekst.

Fig. 8.1.c geeft een radiocardiogram zoals opgenomen met  $^{99m}\text{Tc}$ . De analyse van deze curven heeft tot doel het zo nauwkeurig mogelijk scheiden van de samenstellende frequentieverdelingen van looptijden. De tot nu toe gebruikte benaderingen kunnen in vier hoofdgroepen worden onderverdeeld.

#### 1. Een kwalitatieve benadering.

De waarde van de oxymetrische shuntbepaling (zie onder anderen Olthof (1960), ten Hoor (1969), Oeseburg (1969) en Stutterheim (1969) kan bij kleine shunts beperkt worden door de onnauwkeurigheid, inherent aan  $\text{O}_2$  saturatiemetingen en de nog grotere spreiding in de verschilwaarden. Op deze methode zal in § 8.2.2 beknopt worden ingegaan. In die grensgevallen kan een vervorming van het patroon van de indicator-dilutie toch nog kwalitatieve informatie geven. Dit aspect is onder andere onderzocht door Wood et al. (1958), David et al. (1958) en Bentivoglio et al. (1967).

De eerste twee groepen vergeleken indicator-dilutiecuren die op verschillende plaatsen in de arteriële circulatie waren opgenomen (systeemarterie, arteria pulmonalis, rechter ventrikel, rechter atrium, venae cavae, sinus coronarius) na injectie in een der lobaire pulmonaalarteriën. Het is zonder meer duidelijk dat uit de vergelijking van de vorm en de looptijden der verschillende curven direct informatie is te verkrijgen. Gezien het karakter van de methode is deze in zijn toepassing zeer beperkt.

#### 2. Kwantitatieve benaderingsmethoden, gebaseerd op empirische formules.

Deze methoden zijn empirisch; zij zijn niet gebaseerd op enige modelvoorstelling, maar ontleen hun waarde aan een vergelijking van een shuntwaarde uit een heuristisch gevonden formule met een onafhankelijke methode zoals bijvoorbeeld de oxymetrie. Als voorbeelden van deze groep zijn onder andere te noemen de methoden van

Carter et al.(1960), Krovets en Gessner (1965), Hill et al.(1973) en Messerli et al.(1974).

### 3. De semilogaritmische extrapolatiemethode.

Deze methode is voor het eerst toegepast door Mook en Zijlstra (1961). Hill et al.(1973) gebruiken deze benadering zelfs bij radiocardiogrammen als referentie ter ijking van een aantal benaderingsmethoden. Een groot aantal auteurs geeft de klinische bruikbaarheid ervan aan onder andere door vergelijking met de oxymetrische methode zoals Uhrenhold et al.(1967), Oeseburg (1969), Stutterheim (1969), Wiberg et al.(1974) en Messerli et al.(1974). Mook en Zijlstra leggen de nadruk op de waarde van de methode voor de bepaling van kleine shunts. Zoals reeds gesteld faalt hier vaak de oxymetrische methode, die des te nauwkeuriger wordt naarmate de shunt in grootte toeneemt. In het navolgende zal nader op de semilogaritmische extrapolatiemethode ter bepaling van shunts worden ingegaan (8.2.1).

### 4. Analyse van de totale curve.

Deze benadering bestaat uit het op grond van een modelvoorstelling aanpassen van de gehele samengestelde curve. Deze modelvoorstelling kan gebaseerd zijn op de frequentieverdelingen voor de looptijden behorend bij de afzonderlijke curven. Dergelijke methoden worden beschreven door Heiskanen (1971), Kuikka et al. (1974), Bonner en Arisman (1976) en Brassard en Correia (1977). In 8.4 zal deze benadering worden toegelicht.

## 8.2. Theoretische beschouwingen.

### 8.2.1. De schatting van de shuntgrootte uit indicator-dilutiemetingen.

Oeseburg (1969) geeft in zijn proefschrift schematisch het model aan, waarop de schatting van de shuntgrootte uit de deeloppervlakken van de samenstellende verdunningscurven berust. In fig. 8.2 is dit model voor een R→L shunt door het foramen ovale of een atriumseptumdefect en een L→R shunt door een ventrikelseptumdefect schematisch weergegeven. In de navolgende beschouwing is aangenomen, dat de indicator voor de shuntlocatie volledig mengt in de hoofdstroom. In 8.2.2 zal worden ingegaan op een analyse van shunts in situaties waarin dit niet geldt.

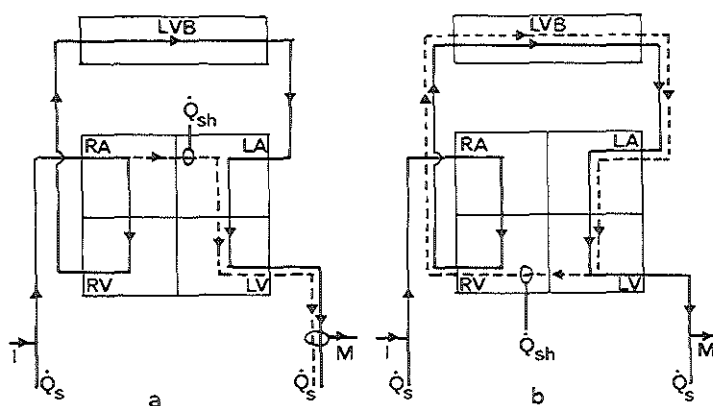


Fig. 8.2. Schematische voorstelling van de stromingen in rechter en linker hart en longvaatbed bij een R→L shunt (a) en bij een L→R shunt (b). I, injectieplaats; M, monsternameplaats; RA, rechteratrium; LA, linkeratrium; RV, rechterventrikel; LV, linkerventrikel; LVB, longvaatbed;  $\dot{Q}_s$ , systeemcirculatie;  $\dot{Q}_{sh}$ , shuntstroom.

Voor een R→L shunt geldt dat een fractie X van de ingespoten in-

dicatormassa via het rechteratrium in het linkerhart terecht komt. Stelt men het oppervlak van de hierdoor veroorzaakte voortop  $A_x$  dan vormt de natop een oppervlak  $A_{(1-x)}$  dat veroorzaakt wordt door de resterende indicatorfractie  $(1-x)$ ; de oppervlakken zijn aangegeven in figuur 8.1.a. Voor een  $L \rightarrow R$  shunt geldt in dit voorbeeld dat een gedeelte van de geïnjecteerde indicatormassa, na rechterhart, longvaatbed en linkeratrium gepasseerd te hebben, via het linker ventrikel in het rechterhart terecht komt. Noemen we deze fractie  $y$  dan geeft  $A_y$  in figuur 8.1.b het oppervlak onder de dilutiecurve.  $A_n$  geeft het oppervlak zoals bepaald door de totale longdoorbloeding (gelijk aan systemische plus shuntcirculatie).

Voor de  $R \rightarrow L$  shunt wordt de shuntfractie  $x = A_x / (A_x + A_{(1-x)})$  (8.1)

Voor de  $L \rightarrow R$  shunt wordt de shuntfractie  $y = A_y / A_n$  (8.2)

Bij de analyse van shuntcurven behoort aan een aantal voorwaarden voldaan te worden. Deze zijn met behulp van fig. 8.2 af te leiden. De invloed op de kansdichtheidsfunctie voor de looptijden van onderdelen van het systeem op de uiteindelijke indicator-dilutiecurven kan via de convoluties van de bijbehorende overdrachtsfuncties worden uitgedrukt (voor de definitie van overdrachtsfuncties en het convolutieprincipe zie hoofdstuk 3.2.2 en appendix 3). Voor de samengestelde curve geldt dan met de notatie van fig. 8.2 respectievelijk voor een  $R \rightarrow L$  en een  $L \rightarrow R$  shunt.

$$R \rightarrow L: h(t) = \frac{\dot{Q}}{m} \delta(t) * \{ h_{RA} * ((1-x) h_{RV} * h_{LVB} * h_{LA} * h_{LV} + (x) h_{LA} * h_{LV}) \} \quad (8.3)$$

$$L \rightarrow R: h(t) = \frac{\dot{Q}}{m} \delta(t) * \{ h_{RA} * h_{RV} * h_{LVB} * h_{LA} * h_{LV} (1+y) h_{RV} * h_{LVB} * h_{LA} * h_{LV} \} \quad (8.4)$$

Bij deze vergelijking werden geen invloeden van de recirculatie en de dispersie van indicator in de passagebuizen tussen de onderdelen van het systeem verondersteld.

Om via de oppervlakken van de samenstellende curven (zie vgl. 8.1 en 8.2) de shunt als fractie van de totale circulatie te kunnen interpreteren moeten de fracties  $x$ ,  $(1-x)$  en  $y$  overeenkomen met stroomsterktefracties ter plaatse van de shunt. Hieraan wordt alleen maar voldaan als voor de locatie van de shunt er minstens op één plaats in de hoofdstroom volledige menging is opgetreden (zie onder andere van der Feer, 1958).

Elke convolutie van een ingangs- en een transportfunctie voor een onderdeel van het systeem draagt bij tot de dispersie van de indicator. Zoals in 1.4.1 is aangegeven (zie ook fig. 1.3) betekende dit voor het compartimentele model, dat elk extra mengvat in een serieschakeling van compartimenten een meer concaaf verloop gaf van de log-lineaire presentatie van het afdalende been van de resulterende indicator-dilutiecurve. Uit formule 8.3 en 8.4 en uit het bovenstaande kan reeds kwalitatief worden afgeleid, dat zeker bij een L→R shunt, de nauwkeurigheid van de SLE methode hierdoor ongunstig beïnvloed kan worden.

#### 8.2.2. Bepaling van de shuntfractie van de totale circulatie.

In fig. 8.3 is schematisch voor een R→L shunt aangegeven hoe de fractionering is van de totale circulatie en een shunt via de vena cava inferior (vci) waarbij gedeeltelijk bijmenging vanuit de vena cava superior (vcs) kan optreden.

In deze en alle overige benaderingen wordt de snelle recirculatie van indicator via de vaten van Thebesius van de coronaire circulatie, waardoor indicator uit de voortop kan bijdragen aan het oppervlak van de natop, als verwaarloosbaar klein beschouwd.

Bij een shunt vanuit de vci is de shuntformule 8.1 niet geldig.

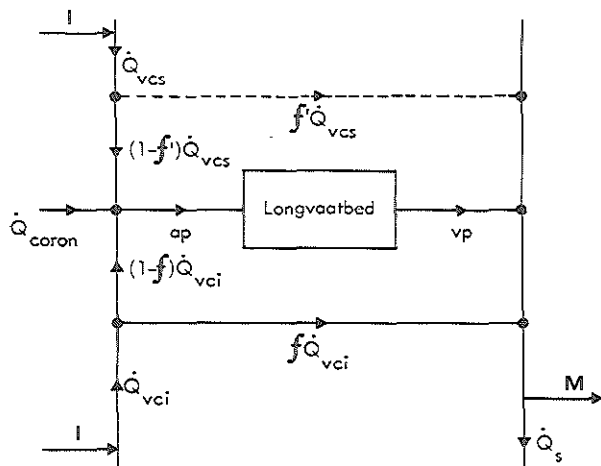


Fig. 8.3. Functionele voorstelling van de stromingen bij een intracardiale R→L shunt aangegeven in het algemene geval, waarbij het shuntbloed deels uit de vena cava inferior (vci) en deels uit de vena cava superior (vcs) afkomstig is. ap, arteria pulmonalis; vp, vena pulmonalis; Q<sub>s</sub>, systeemcirculatie. De shunt door de vcs is meestal niet aanwezig maar kan met een shunt vanuit de vci voorkomen.

Bekend is, dat bij biggen gedurende de eerste levensdagen nog een dergelijke shunt door het foramen ovale bestaat (Versprille et al., 1970; van Nie et al., 1970 en anderen).

Aangezien het bloed uit de vci en dat uit de vcs niet mengt voordat de shuntstroom ontstaat wordt bij injectie van indicator in het stroomgebied van de vci de shunt als fractie van deze stroomsterkte gemeten.

Indien zowel uit de vci als uit de vcs een R-L shunt plaatsvindt en geen volledige menging voor de shuntlocatie van de beide stromingen optreedt, is een schatting van de shuntgrootte ten opzichte van één van beide stromingen of de totale stroomsterkte niet via

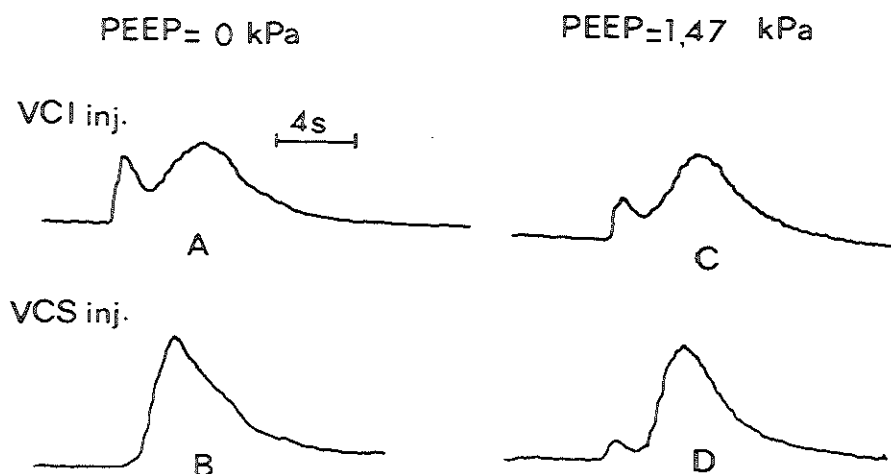


Fig. 8.4. Voorbeeld van vier experimentele ascorbinaat verdunningscurven opgenomen tijdens experiment B 77-02 (§ 8.5.3).

indicator-dilutiemetingen mogelijk.

Om dit experimenteel aan te tonen is het protocol van een der experimenten, uitgevoerd ter simulering van bimodale indicator-dilutiecurven, met een serie metingen aangevuld. De proefomstandigheden en metingen bij dit experiment (proef B 77-02) en het protocol worden uitvoerig beschreven respectievelijk in paragraaf 8.5.2.1, 8.5.2.2 en 8.5.3. Gezien de leeftijd van de big (32 hr.) bestond er nog een open foramen ovale. De aanvullende metingen bestonden uit het tijdens beademing alternerend inspuiten in vci en vcs van de indicator Na-ascorbinaat ter verkrijging van shuntcurven in de aorta descendens. Bovendien werden deze metingen bij verschillende niveaus van positief eind expiratoire druk (PEEP) uitgevoerd (respectievelijk 0, 0,49, 0,98, en 1.47 kPa). Bij een intermitterende positieve



drukademing (IPPB), dus zonder positief eind expiratoire druk (PEEP) blijkt er alleen een shunt aanwezig te zijn van bloed uit de vci. Injectie van Na-ascorbinaat in de vci geeft namelijk een voortop in de indicator-dilutiecurve, die gemeten wordt in de aorta descendens (curve A, fig. 8.4). Een injectie in de vcs geeft geen voortop (curve B), waaruit blijkt dat er geen shunt van het bloed uit de vcs aanwezig is. Bij een continue positieve drukbeademing (CPPB) met een PEEP van 1,47 kPa bleek een gedeelte van het vcs bloed wel deel uit te maken van de R→L shunt (fig. 8.4 curve D). Bij injectie in de vci (fig. 8.4 curve C) zal dan een deel van de indicator gemengd worden met het bloed uit de vcs. De invloed van het inspuitmoment binnen de hartcyclus kan verwaarloosd worden dankzij de gebleken goede reproduceerbaarheid van de meetgegevens bij opeenvolgende injecties, onafhankelijk van de fase binnen de hartcyclus. Hierbij diende echter wel rekening te worden gehouden met de fase van de beademingscyclus.

Het schema van figuur 8.2 veronderstelde een shunt als fractie van de totale circulatie. Het is duidelijk dat in het bovenstaande geval van het schema van figuur 8.3 moet worden uitgegaan. Voor de analyse van deze situatie kan beter uitgegaan worden van de bepalingen van het zuurstofgehalte in verschillende delen van de circulatie. Voor een overzicht van de oxymetrische benaderingen moge verwezen worden naar onder andere Mook, 1959; Olthof, 1960; ten Hoor, 1969 en Stutterheim, 1969.

Stutterheim geeft als formule voor de kwantificering van een R→L shunt

$$x = \frac{S_{vp,O_2} - S_{a,O_2}}{S_{vp,O_2} - S_{vc,O_2}} \quad (8.6)$$

met  $S_{vc,O_2}$  = zuurstofsaturatie in de vv cavae  
 $S_{vp,O_2}$  = zuurstofsaturatie in de vena pulmonalis  
 $S_{a,O_2}$  = zuurstofsaturatie in de aorta.

In plaats van de  $S_{O_2}$  zou hier beter het totale  $O_2$  gebruikt kunnen worden omdat bij de massabalans voor  $O_2$  waarop deze vergelijkingen berusten ook de fysisch opgeloste  $O_2$  betrokken moet worden. Stutterheim neemt aan, dat het bloed uit de vv cavae volledig is gemengd. Als de vergelijkingen afgeleid worden uit het schema in fig. 8.3 en geen volledige menging wordt aangenomen, wordt een oxymetrische bepaling van de shunt gecompliceerder en is alleen in een ingewikkelder en ingrijpender proefopstelling uit te voeren. De basisvergelijkingen worden dan:

$$\dot{Q}_s C_{a,O_2} - \dot{Q}_{vci} C_{vci,O_2} - \dot{Q}_{vcs} C_{vcs,O_2} - \dot{Q}_{coron} C_{coron,O_2} = \dot{V}_{O_2} \quad (8.7)$$

$$\dot{Q}_{vci} + \dot{Q}_{vcs} + \dot{Q}_{coron} = \dot{Q}_s \quad (8.8)$$

$$\begin{aligned} (1-f') \dot{Q}_{vcs} C_{vcs,O_2} + (1-f) \dot{Q}_{vci} C_{vci,O_2} + \dot{Q}_{coron} C_{coron,O_2} = \\ = \dot{Q}_p C_{\bar{v},O_2} \end{aligned} \quad (8.9)$$

$$(1-f') \dot{Q}_{vcs} + (1-f) \dot{Q}_{vci} + \dot{Q}_{coron} = \dot{Q}_p \quad (8.10)$$

$$\begin{aligned} f \dot{Q}_{vci} C_{vci,O_2} + \{ (1-f') \dot{Q}_{vcs} + (1-f) \dot{Q}_{vci} + \dot{Q}_{coron} \} C_{vp,O_2} + \\ + f' \dot{Q}_{vcs} C_{vcs,O_2} = \dot{Q}_s C_{a,O_2} \end{aligned} \quad (8.11)$$

met  $C_{a,O_2}$  = arteriëel zuurstofgehalte,  
 $C_{\bar{v},O_2}$  = gemengd veneuze zuurstofgehalte,  
 $\dot{Q}_p$  = longdoorbloeding  
 $\dot{Q}_{coron}$  = stroomsterkte van het coronair bloed, dat in de rechter hartshelft terecht komt  
 $\dot{V}_{O_2}$  = zuurstofopname;

verder zijn de variabelen gedefiniëerd zoals aangegeven bij fig. 8.3. Als men uit deze vijf vergelijkingen (8.7 tot en met 8.11)  $\dot{Q}_{vci}$ ,  $\dot{Q}_{vcs}$ ,  $f$ ,  $f'$  en  $\dot{Q}_p$  wil oplossen dienen een aantal variabelen nauwkeurig gemeten te worden. Deze variabelen zijn.

- 1)  $\dot{V}_{O_2}$  en de  $O_2$  gehalten van het arteriele en het gemengd veneuze bloed en van het bloed van de vci en de vcs.
- 2) De  $\dot{Q}_{coron}$  en  $C_{coron, O_2}$ . Harinck (1974) vond bij geïsoleerde harten van pasgeboren biggen een  $\dot{Q}_{coron}$  die een fractie 0,13 bedroeg van  $\dot{Q}_s$ ; dit kan mogelijk een overschatting zijn doordat  $\dot{Q}_s$  onder geïsoleerde omstandigheden minder hoog verwacht mag worden dan onder in situ omstandigheden. Schaper et al. (1963) bepaalden de  $P_{O_2}$  in de sinus coronarius bij honden en vonden hiervoor een waarde van 2,2 kPa (sd 0,3 kPa); bij benadering kan hieruit met de  $O_2$  dissociatiecurve voor honden zoals bepaald door Bartels en Harms (1959) een  $O_2$  saturatie in de sinus coronarius van 20% geschat worden.
- 3)  $\dot{Q}_s$ : Deze kan met behulp van de thermodilutiemethode bij inspuiting in het linker ventrikel worden bepaald; Jansen et al. (1979) geven aan hoe een nauwkeurige bepaling in beademings-situaties mogelijk is.
- 4)  $C_{vp, O_2}$ : De  $P_{O_2}$  in de vena pulmonalis kan geschat worden met de alveolaire gasvergelijking (West, 1970); met behulp van de zuurstofdissociatiecurve voor biggen (Bartels en Harms, 1959) kan hieruit het  $O_2$  gehalte worden bepaald.

De in het bovenstaande gesuggereerde analyse van R→L shunts bij de niet volledige menging bij de shuntlocatie zoals die bij pasgeboren biggen is aangetoond, vereist bijzonder nauwkeurige meetapparatuur voor  $O_2$ -saturatie en  $P_{O_2}$ . In het kader van dit proefschrift zal verder niet experimenteel en theoretisch op deze analyse worden ingegaan.

### 8.3. De invloed van de indicatordispersie bij de shuntlocatie op de shuntcurve.

#### 8.3.1. Vraagstelling.

Formule 8.3 en 8.4 geven aan dat de generering van het shuntgedeelte van indicator-dilutiecurven wiskundig beschreven kan worden met behulp van convolutieintegralen. Met de notatie uit formule 8.3 en 8.4 worden de ingangsfuncties ter plaatse van de shuntlocatie respectievelijk:

$$R \rightarrow L \quad h_{RA} \quad (8.12.a)$$

$$L \rightarrow R \quad h_{RA} * h_{RV} * h_{LVB} * h_{LA} * h_{LV} \quad (8.12.b)$$

en de transportfuncties

$$R \rightarrow L \quad xh_{LA} * h_{LV} \quad (8.12.a)$$

$$R \rightarrow L \quad yh_{RV} * h_{LVB} * h_{LA} * h_{LV} \quad (8.13.b)$$

In beide gevallen wordt aangenomen dat het schema van fig. 8.2 geldt en dat volledige menging van indicator door de shuntlocatie optreedt. Beschouwt men de ingangs- en de transportfuncties als LDRW verdelingen dan kan op grond van de relatie voor  $\lambda(vx_0/2D$ ; zie formule 1.30) gesteld worden dat toevoeging van een compartiment kwalitatief een vergroting van  $X_0$  en daardoor  $\lambda$  betekent in het LDRW model onder de voorwaarde dat  $v$  en  $D$  niet veranderen. Bovendien zal de mediane looptijd,  $\mu$ , toenemen. Harris (1970) toont de analogie aan van het LDRW en het compartimentele model bij serieschakeling van gelijke compartimenten; hiertoe transformeert bij de diffusie met drift vergelijking (formule 1.25) in een vergelijking waarin de

differentialen in eindige differenties worden uitgedrukt. De bovenstaande uitspraak over  $\lambda$  is echter kwalitatief omdat de compartimenten in figuur 8.2 niet identiek zijn en in het compartimentele analogon van Harris ook een indicator uitwisseling tussen de compartimenten in de inverse richting van  $v$  plaatsvindt. Het verschil tussen de ingangsfuncties uit 8.12 voor een R→L en een L→R shunt kan dus via een verschil in  $\lambda$  en  $\mu$  worden aangegeven. Ditzelfde geldt voor het (geringere) verschil in de transportfuncties zoals aangegeven door 8.13. De hieruit volgende vraagstelling is: in hoeverre beïnvloedt het verschil in ingangsfunctie ter plaatse van de shuntlocatie voor een R→L en een L→R shunt de nauwkeurigheid van de aanpassing van het shuntgedeelte van een indicator-dilutiecurve met behulp van respectievelijk de SLE methode en de LDRW benadering.

### 8.3.2. Methode.

Daar voor de uitdrukkingen in 8.12 en 8.13 de afzonderlijke transportfuncties niet of moeilijk te bepalen zijn en in verband met de vraagstelling voornamelijk het grote onderscheid tussen 8.12.a en 8.12.b belangrijk is worden 8.12.b en 8.13.a en b bij de analyse als enkelvoudige transportfuncties beschouwd.

De convolutiebewerking kan als volgt worden uitgevoerd:

- 1) Door numerieke integratie: De convolutie-integraal (zie formule 3.1) wordt dan

$$c(j) = \sum_{i=1}^{i=j} h_1(i)h_2(j-i) \quad (8.14)$$

In figuur 8.5 is het algoritme aangegeven dat voor het schrijven van een Fortranprogramma is gebruikt.

- 2) Door sommering van de cumulanten van de ingangs- en transportfuncties.
- 3) Met behulp van Laplace transformaties.

In dit hoofdstuk worden een aantal resultaten van methode 1 beschreven. In appendix 3 zullen de methoden 2 en 3 toegelicht worden en de resultaten hiervan besproken. De laatste methoden zijn meer analytisch dan methode 1 en geven de mogelijkheid om de invloed van ingangs- en transportfunctie op  $\lambda$  en  $\mu$  van de convolutiefunctie afzonderlijk te onderzoeken.

De navolgende convoluties zijn numeriek uitgevoerd:

- 1)  $h_1(\lambda=2, \mu=4) * h_2(\lambda=4, \mu=20)$
- 2)  $h_1(\lambda=2, \mu=16) * h_2(\lambda=4, \mu=20)$
- 3)  $h_1(\lambda=4, \mu=4) * h_2(\lambda=2, \mu=20)$
- 4)  $h_1(\lambda=4, \mu=16) * h_2(\lambda=2, \mu=20)$

Daar voor de convolutiebewerking genormeerde LDRW verdelingen werden gebruikt zijn de oppervlakken onder alle curven gelijk aan 1. De beoordeling van de nauwkeurigheid van de aanpassing met respectievelijk de SLE methode en de LDRW aanpassing en de invloed van de convolutie hierop, werd als volgt uitgevoerd.

SLE methode:

Zoals reeds in hoofdstuk III werd onderzocht, beïnvloedt het meer convex zijn van de log-lineaire relatie van het afdalende been in ongunstige zin de nauwkeurigheid van de SLE methode.

Om deze kromming kwantitatief aan te geven is de helling van de log-lineaire relatie bepaald tussen 30 en 10% van de piekhoogte van de curve. Met deze helling als referentie is het punt bepaald, uitgedrukt als fractie van de piekhoogte, waarbij de helling een fractie 0,1 lager was. Deze maat voor de mate van kromming is  $f_{0,1}$  genoemd. De gegevens uit fig. 3.5 zijn gebruikt om een globale schatting uit te voeren van de oppervlaktefout, ontstaan bij semi-logaritmische extrapolatie vanaf het laatstgenoemde punt.

LDRW methode:

De meet punten, bemonsterd op de aangenomen tijdseenheden tot en met het bovengenoemde punt op het afdalende been, werden voor de LDRW aanpassing gebruikt.

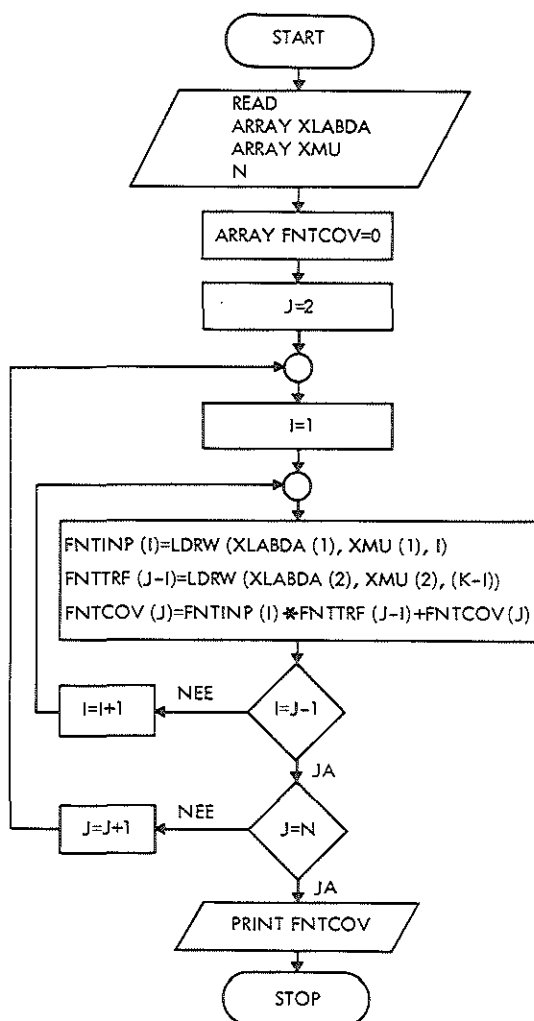


Fig. 8.5. Algorithme van het convolutieprogramma.  $LDRW(\lambda, \mu, T_0, t)$  is de concentratie op tijdstip  $t$  voor de genormeerde LDRW functie; FNTINP is de inputfunctie; FNTTRF is de transportfunctie; FNTCOV is de convolutiefunctie. Voor verdere verklaring zie tekst.

### 8.3.3. Resultaten.

Deze zijn in figuur 8.6 en 8.7 grafisch weergegeven. In tabel 8.1 zijn de numerieke resultaten vermeld.

Convol.	$h_1$			$f_{0,1}$	$h_2$			$f_{0,1}$	$h_1 \times h_2$		$f_{0,1}$	Opp. (SLE); ge- schat	Opp. (LDRW)
	$\lambda$	$\mu$	GLT		$\lambda$	$\mu$	GLT		$\lambda$	GLT			
1	2	4	6	0,516	4	20	25	0,417	5,83	30,8	0,406	$\approx 1,04$	0,995
2	2	16	24	0,516	4	20	25	0,417	6,10	48,8	0,340	$\approx 1,04$	0,998
3	4	4	5	0,385	2	20	30	0,620	2,75	33,6	0,535	$\approx 1,04$	0,967
4	4	16	20	0,385	2	20	30	0,620	5,26	49,1	0,361	$\approx 1,03$	0,986

Tabel 8.1. Numerieke gegevens betreffende de convoluties uit fig. 8.6 en 8.7. Voor verklaring van de symbolen zie tekst. De eenheden zijn afgeleid van genormeerde verdelingen (formule 8.14); de GLT is gerekend vanaf  $T_0$ .

### 8.3.4. Discussie en conclusies.

Het verschil tussen de convoluties 2 versus 1 en 4 versus 3 in tabel 8.1 wordt bepaald door een sterke toename van de mediane en zodoende de gemiddelde looptijd van de ingangsfunctie. De transportfunctie is ongewijzigd. In termen van de vraagstelling betekent dit een toename van de dispersie ter plaatse van een shuntlocatie. Deze toename blijkt op de resulterende uitgangsfunctie de volgende invloeden te hebben:

1. Een duidelijke toename van het concave verloop van de log-lineaire plot van het afdalende been. Deze conclusie is gebaseerd op het gekozen criterium ( $f_{0,1}$ ); de afname hiervan is bij convoluties 2 en 4 beduidend meer dan bij 1 en 3. Ook uit fig. 8.6 en 8.7 is dit direct in te zien.
2. Een geringe beïnvloeding van de nauwkeurigheid van de LDRW aanpassing. Alleen bij de scheve uitgangsfunctie (kleine  $\lambda$  waarde) behorend bij convolutie 3 blijkt een onderschatting van het



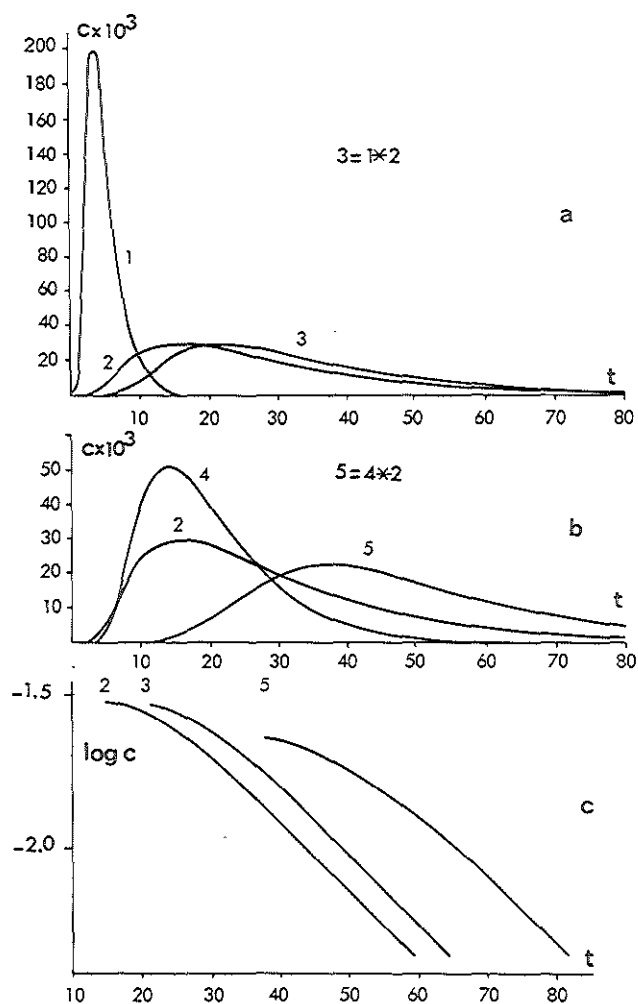


Fig. 8.6. a: Convolutie (curve 3) van een inputfunctie met  $\lambda=4$  en  $\mu=4$  (curve 1), gecombineerd met een transportfunctie met  $\lambda=2$  en  $\mu=20$  (curve 2).  
 b: Convolutie (curve 5) van een inputfunctie met  $\lambda=4$  en  $\mu=16$  (curve 4) met een transportfunctie met  $\lambda=2$  en  $\mu=20$  (curve 2).  
 c: Semilogarithmische presentatie van de beide convoluties en de transportfunctie. Concentraties en tijd zijn zodanig geschaald, dat de verdelingen zijn genormeerd.

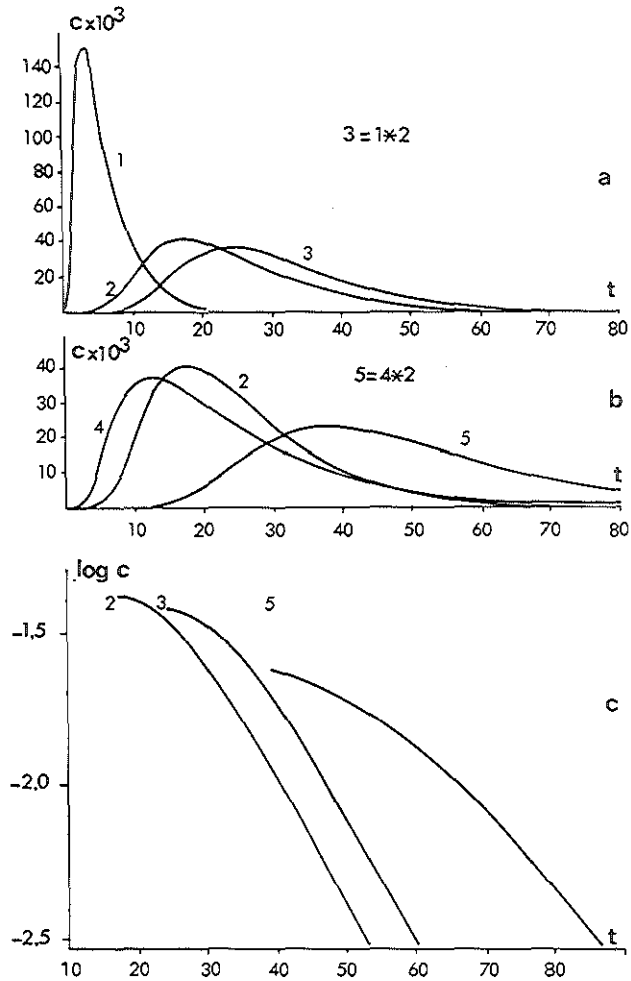


Fig. 8.7. a: Convolutie (curve 3) van een inputfunctie met  $\lambda=2$  en  $\mu=4$  (curve 1), gecombineerd met een transportfunctie met  $\lambda=4$  en  $\mu=20$  (curve 2).  
 b: Convolutie (curve 5) van een inputfunctie met  $\lambda=2$  en  $\mu=16$  (curve 4) met een transportfunctie met  $\lambda=4$  en  $\mu=20$  (curve 2).  
 c: Semilogaritmische presentatie van beide convoluties en de transportfunctie. Concentraties en tijd zijn zodanig geschaald dat de verdelingen zijn genormeerd.

oppervlak met 3,3% op te treden; dit stemt overeen met de conclusie uit hoofdstuk 3.6 over de LDRW aanpassing van scheve functies.

3. De "robuustheid" van een LDRW verdeling bij convoluties d.w.z. de mogelijkheid om na de convoluties deze verdeling voor de aanpassing te gebruiken blijkt ook uit de in tabel 8.1 vermelde gemiddelde looptijden Theoretisch (zie appendix 3) worden de eerste momenten van kansdichtheidsfuncties ( in dit geval gemiddelde looptijden) gesommeerd bij een convolutie. De geschatte gemiddelde looptijden van het resultaat van de convoluties blijken hier goed aan te voldoen. Alleen convolutie 3 geeft naast de enigszins te lage oppervlakteschatting een geringe onderschatting van de gemiddelde looptijd met 1,4 tijdseenheden. Uit bovenstaande kan worden geconcludeerd dat de grotere dispersie van indicator ter plaatse van de shuntlocatie bij een L-R shunt de mogelijkheid tot toepassing van de SLE methode dubieus maakt en dat een LDRW aanpassing van het shuntgedeelte van een dilutiecurve een verbetering zal geven van de nauwkeurigheid van de oppervlakteschatting. In appendix 3 wordt deze conclusie via een andere weg bevestigd.

#### 8.4. Mogelijkheden tot directe bepaling van de samenstellende oppervlakken bij superpositie van twee indicator-verdunningscurven.

De analyse van samengestelde indicator-dilutiecurven in hun afzonderlijke delen is te vergelijken met de analyse van spectrogrammen en chromatogrammen in de chemische techniek, de electroencephalografische spectra in de neurologie en de pulsinterval histogrammen in de neurobiologie.

In het navolgende zullen een aantal recentelijk beschreven benaderingen, die de gehele curve analyseren in z'n samenstellende componenten, beknopt worden weergegeven.

Pronk (1975) geeft een methode aan om EEG spectra te analyseren.

De EEG activiteit wordt als functie van de tijd bemonsterd en met een fast-Fourier transformatie getransformeerd in een amplitude-spectrum van het frequentiegebied. De ruis in het spectrum wordt via een enkelvoudig logaritmisch verband afhankelijk van de frequentie verondersteld. Het gehele spectrum wordt eerst gedeeld door de functie van de achtergrondruis. Aangenomen wordt een superpositie van Gausskrommen, waarvan de gemiddelden geschat worden door de buigpunten te detecteren met behulp van tweemaal differentiëren. De plaats van de buigpunten blijkt bij een overlap namelijk minder beïnvloed te worden dan de plaats van de pieken. Met behulp van een selectie criterium wordt per piek beoordeeld of deze met een vooraf vastgestelde statistische significantie (Hannancriterium) van de achtergrondinformatie te scheiden is. De methode blijkt bij een aantal tot vijf Gausskrommen goede resultaten op te leveren. Resultaten ervan zijn beschreven door Kingma et al. (1976). Bonner en Arisman (1976) beschrijven een zeer directe methode, die een spectrum dat verondersteld wordt uit Gaussische curven te bestaan in twee of drie van z'n componenten kan scheiden. Een keuze wordt gemaakt voor het aantal te verwachten curven. De meetpunten worden vervolgens in evenveel groepen verdeeld. In deze groepen worden zodanig weegfactoren toegekend dat bij elke iteratie de parameters van de verdeling die binnen een groep de grootste bijdrage levert aan de coördinaatwaarden voornamelijk op grond van de kwadratische afwijkingen binnen deze groep worden bijgesteld. De methode vereist geen bewerkingen als matrixinversies.

Brassard en Correia (1977) beschrijven zeer gedetailleerd een programma, gebaseerd op een niet lineaire methode der kleinste kwadraten, dat multimodale kansdichtheidsfuncties kan aanpassen tot een maximum van vier "modes". De analyse is mogelijk voor meerdere kansdichtheidsfuncties zoals de Gaussische, de eerste passagetijdverdelingen en de gammafuncties. In een voorbeeld wordt door hen een pulsinterval histogram voor neuronentladingen aangepast aan

twee eerste passagetijdverdelingen. Het feit dat een maximum van drie parameters per kansdichtheidsfunctie wordt gebruikt, betekent dat zij geen  $T_0$  parameter in de aan te passen parameters betrekken. In paragraaf 2.2 is aangegeven, dat de keuze van de  $T_0$  waarde duidelijk invloed heeft op de "best fit", bepaald met een methode der kleinste kwadraten.

Een integrale methode bij de analyse van radiocardiogrammen wordt beschreven door Kuikka et al. (1974). Het model, dat zij gebruiken, is de som van twee gammafuncties (zie appendix 1).

De aanpassingsprocedure wordt uitgevoerd met een lineaire regressiemethode der kleinste kwadraten (Starmer en Clark, 1970), die toepasbaar is doordat via de invoering van de logarithmen van de concentratiewaarden het model wordt gelineariseerd.

Evenals boven beschreven geldt ook hier de beperking, dat geen  $T_0$  waarde wordt bepaald maar de tijdcoördinaat gerelateerd wordt aan het vaak moeilijk te bepalen verschijningstijdstip. Gebruik makende van de veronderstelling, dat de dispersie, gedefinieerd als de standaarddeviatie van de gammacurve, recht evenredig is met de gemiddelde looptijd wordt uit de rechter en linker hartcurve de distributie geschat behorende bij de ingangsfunctie in het rechter atrium. Een schatting op vergelijkbare wijze van de ingangsfunctie in het linker hart maakt een berekening mogelijk van het bloedvolume van elke hartshelft en van het longvaatbed uit het produkt van het hartminuutvolume en de respectievelijke gemiddelde looptijden.

Voor de bewerking van radiocardiogrammen gaat Heiskanen (1971) bij zijn modelkeuze uit van de fysiologische eigenschappen van het systeem. Voor de concentratieveranderingen in het rechter atrium, de rechter ventrikel, het linker atrium en de linker ventrikel stelt hij differentiaalvergelijkingen op. Deze zijn gebaseerd op de voorwaarden van constante stroomsterkte en complete menging van indicator in genoemde volumina. De differentiaalvergelijkingen gaan uit van een massabalans voor de indicator. Via

convolutie-integralen wordt door hem de beïnvloeding van de concentratieveranderingen in het rechter- en het linker atrium door de coronair- en systeemcirculatie respectievelijk de longcirculatie in de differentiaalvergelijkingen betrokken. Als ingangsfunctie voor het rechter atrium wordt een eerste passagetijd verdeling gekozen. De longcirculatie wordt beschouwd als een mengkamer plus een vertraging; de systeemcirculatie als de combinatie van twee mengkamers en een vertraging; het effect van de coronair-circulatie wordt als een eenvoudige vertraging beschouwd.

Substitutie van de hieruit volgende formules geven in plaats van de gecombineerde integraal-differentiaalvergelijking een systeem van differentie-differentiaalvergelijkingen. Heiskanen lost deze op met een analoge computer. Door toetsing wordt aan een gemeten radiocardiogram dan het model aangepast, waarbij de parameters worden geschat door middel van een optimalisatieprocedure bestaande uit het instellen van potentiometers in de analoge computerschakeling.

Voor de analyse van indicator-dilutiecurven bij R→L en L→R shunts als een som van twee LDRW verdelingen zou een benadering als van Kuikka et al. of Brassard en Correia een optimale benadering van het probleem betekenen.

De aan te passen samengestelde curve heeft in ons geval echter 8 parameters, die bepaald moeten worden nl. de  $\alpha$ ,  $\lambda$ ,  $\mu$  en  $T_0$  waarden der beide curven. Gezien de hierdoor ontstane gecompliceerdheid van de analyse zal in het navolgende voor een eenvoudiger benadering gekozen worden, die experimenteel zal worden geverifieerd.

## 8.5. Gesimuleerde shuntcurven.

### 8.5.1. Vraagstelling en opzet van het onderzoek.

In hoofdstuk III is aangetoond dat de LDRW aanpassing in vergelijking met de SLE methode minder informatie uit het afdalende been van een indicator-dilutiecurve nodig heeft om betrouwbare schattingen van oppervlak en GLT te geven. Dit suggereert, dat bij een sterke overlap van samenstellende curven zoals bij shuntcurven vaak het geval is met de LDRW aanpassing een betere separatie van de afzonderlijke curven verwacht mag worden. Om na te gaan of aan deze verwachting voldaan wordt zal in het navolgende bij gesimuleerde shuntcurven de LDRW aanpassing worden vergeleken met de SLE methode. Voorts zal worden nagegaan in hoeverre de nauwkeurigheid van beide methoden wordt beïnvloed door de mate van overlap.

Evenals bij de SLE-methode zal geen aanpassing van de totale curve worden uitgevoerd maar zullen achtereenvolgens voortop en natop worden aangepast aan een ongenormeerde LDRW verdeling.

Oeseburg (1969) simuleerde in een circulatiemodel shuntcurven door middel van in onderlinge kwantiteit en tijdsinterval variërende injecties van Na-ascorbinaat. Een vergelijkbare procedure werd door ons in een dierexperimenteel model uitgevoerd. Injectie op meer dan één plaats in de circulatie gaf dan een vorm van de samenstellende curve die bij benadering overeenkomstig was aan die zoals in de reële situaties in vivo kan worden verkregen.

De volgende kenmerken van de gesimuleerde curve werden ingesteld.

1) De mate van overlap.

Deze werd ingesteld met behulp van een variërende tussentijd tussen de afzonderlijke injecties.

2) De oppervlakte ratio der afzonderlijke curven.

Deze werd ingesteld door de verhouding der geïnjecteerde indicatormassa's te variëren.

3) De vorm (scheefheid) van eerste en tweede top. Daar deze door de mate van dispersie tussen injectie- en monsternamplaats wordt bepaald zijn metingen met gelijke en verschillende injectieplaats voor deze inspuitingen uitgevoerd.

Bovendien werd de invloed van ruis, veroorzaakt door stromingsfluctuaties in de indicator-dilutiecurve, in de analyse betrokken.

### 8.5.2. Methode.

#### 8.5.2.1. Proefdieren; proefomstandigheden.

De gebruikte proefdieren waren biggen, die genarcotiseerd werden met een initiële dosis van  $30 \text{ mg kg}^{-1}$  pentobarbital, intraperitoneaal geïnjecteerd. Zodra een catheter voor het meten van de bloeddruk in de aorta ( $P_{ao}$ ) was ingebracht werd een heparine dosis gegeven ( $1000 \text{ IU kg}^{-1}$ ). Een continu infuus van heparine-Na ( $300 \text{ IU kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ) en van pentobarbital ( $7,5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ) in de rechter vena femoralis werd gestart op ongeveer 1 tot 1,5 uur na de initiële pentobarbital dosis; dit infuus werd gedurende de gehele proef gegeven. Een gedeelte van de experimenten werd tijdens spontaan ademen uitgevoerd. In het overige deel werd beademd met een pistonpomp (Braun-Melsungen).

Het slagvolume van deze pomp werd zodanig ingesteld dat de eind expiratoire  $\text{CO}_2$  spanning overeen kwam met die gemeten tijdens de fase van spontane ademhaling.

Interactie van spontane ademhaling met de beademing, het zogenaamde tegenademen, werd onderdrukt met intraveneuze injecties van telkens  $0,2 \text{ mg}$  tubocurarine.PEEP, positieve eind expiratoire druk, werd opgelegd met een waterslot in de uitlaat van de adempomp.

In twee dierexperimenten werden in totaal 47 gesimuleerde shuntcurven en 21 curven bij enkelvoudige injecties bepaald. In het eerste



experiment (B 77-02) was de leeftijd van de big aan het begin van het experiment 1 dag en 8 uur en het gewicht 1000 gram; in het tweede experiment (B 77-03) was de leeftijd van de big 37 dagen en het gewicht 8 kg.

Het protocol van deze beide experimenten wordt beschreven in § 8.5.3.

#### 8.5.2.2. Metingen.

Metingen ter beoordeling van de condities van het proefdier.

1) De eindexpiratoire  $\text{CO}_2$  spanning ( $P_{\text{CO}_2, \text{ee}}$ ).

Deze werd gemeten met behulp van een infrarood  $\text{CO}_2$  analysor (Beckman, LB2) door middel van continue monstername van ademgas bij de neus tijdens spontaan ademen en uit de tracheacanule gedurende de beademing. Dit gas werd in het laatste geval teruggevoerd naar de expiratiebuis tussen trachea en adempomp ter vermindering van veranderingen van de longvolumina. Een tweepuntsijking van de  $\text{CO}_2$  analysor vond intermitterend plaats met een gasmengsel met bekende concentraties  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$  en  $\text{N}_2$  en met buitenlucht.

2) De drukmetingen.

a: De intra-oesophageale druk ( $P_{\text{oes}}$ ) met behulp van een ballon-catheter en een drukopnemer (HP 270).

b: De intra-tracheale druk ( $P_t$ ) met behulp van een drukopnemer (HP 270).

c: De aortadruk ( $P_{\text{ao}}$ ) met behulp van een Statham (P23Db) drukopnemer.

d: De centraal veneuze druk ( $P_{\text{cv}}$ ) in de vena cava inferior (vci) op 1,5 cm onder de uitmonding in het rechter atrium met behulp van een Statham (P23Db) drukopnemer.

Ijking van de  $P_{\text{oes}}$  en de  $P_t$  meting vond plaats met behulp van een watermanometer. De ijking en de nulinstelling ter hoogte van het hart van de bloedige drukmetingen vond plaats volgens een procedure zoals beschreven door Harinck (1974).

3) De stroomsterkte van het ademgas.

De expiratoire en de inspiratoire stroomsterkte van het ademgas werden gemeten met een pneumotachometer (Fleisch model, Godart), die ingebouwd was in de tracheacanule. IJking van het volume-sigitaal bij verschillende gemiddelde stroomsterkten vond plaats met een gecalibreerde éénliterpomp. Ook tijdens de fase van spontane ademhaling werd via de tracheacanule geademd.

4) Het E.C.G.

Het E.C.G. werd bipolair gemeten tussen twee naaldelectroden respectievelijk in de rechter voorpoot en de buikwand ter hoogte van het sternum.

5) Bloedgasmetingen.

De arteriële koolzuurspanning ( $P_{a,CO_2}$ ), zuurstofspanning ( $P_{a,O_2}$ ), pH en bicarbonaatconcentratie ( $C_{HCO_3^-}$ ) werden gemeten met de ABL 1 (radiometer). De arteriële zuurstoifsaturatie ( $S_{a,O_2}$ ) werd bepaald met de CO-oxymer (IL 182, Instrumentation Laboratories).

De ascorbinaatverdunningsmethode.

Clark et al. (1960) gaven de mogelijkheid aan om Na-ascorbinaat te gebruiken voor indicator-dilutiemetingen. Een aantal aspecten van de fysiologische toepassing van deze indicator zijn onder andere beschreven door Oeseburg (1969) en Stutterheim (1969).

Zij geven de volgende voor- en nadelen aan.

Voordelen.

- 1) De methode berust op een polarografisch principe waarbij Na-ascorbinaat aan een Pt anode wordt geoxydeerd. Dit maakt de toepassing mogelijk van een electrodecatheter en daarmee een snelle registratie in de bloedbaan.
- 2) Na-ascorbinaat wordt in het lichaam gemetaboliseerd en is zo-

doende een fysiologische niet-toxische indicator, terwijl tevens een verwaarloosbare recirculatie optreedt.

- 3) Bij toepassing van de door Oeseburg beschreven pH gestabiliseerde indicatoroplossing treedt geen beïnvloeding op van het zuur-base evenwicht zodat frequent met korte tussenpozen metingen kunnen worden uitgevoerd.

Nadelen.

- 1) Het algemene nadeel van onbedekte Pt-electrodes die, opgenomen in een polarografische schakeling, in de bloedbaan worden ingebracht geldt ook hier. Door elektroforese ontstaat een eiwitlaagje op het oppervlak waardoor de polarisatiestroom en daarmee de gevoeligheid bij een vaste polarisatiespanning geleidelijk afneemt. De snelheid waarmee dit gebeurt is zo gering, dat veranderingen tijdens een meting van shuntfracties verwaarloosd mogen worden.
- 2) Een nadeel volgend uit 1) is dat een concentratie-ijking in bloed moeilijk uit te voeren is. Dit nadeel heeft echter geen invloed op oppervlakteverhoudingen die bij samengestelde curven bepaald worden.

Controle van de lineariteit.

Oeseburg (1969) bepaalde de lineariteit voor de concentratiemeting in het concentratiegebied van 0 ~ 22 mg/l. Om voor de dierexperimenten de metingen in hetzelfde concentratiegebied te laten plaatsvinden moest in vergelijking met de procedure van Oeseburg de geïnjecteerde indicatormassa (25 mg) met een factor die ongeveer gelijk was aan (HNV big/gemiddeld HNV patient) worden verminderd. Dit gebeurde door bij gelijkblijvend volume van het injectaat de indicatormassa (10% ige oplossing van Na-ascorbinaat) met het omgekeerde van deze factor te verdunnen met isotonische zoutoplossing. In een circulatiemodel, gevuld met leidingwater, werd bij een stroomsterkte van  $0,8 \text{ l min}^{-1}$  de lineariteit bepaald door bij cur-

ven in het open systeem het oppervlak onder de curve te bepalen als functie van het volume van het injectaat.

Fig. 8.8 geeft het resultaat van deze ijking.

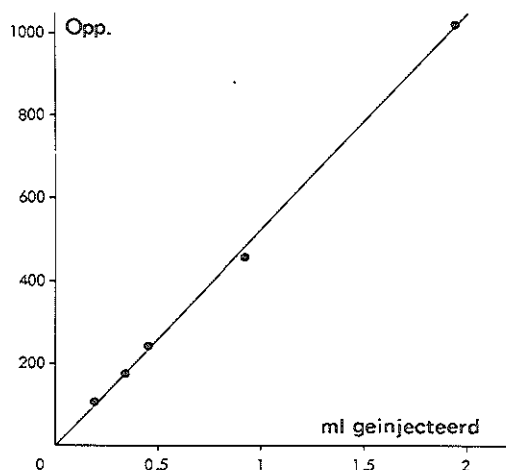


Fig. 8.8. Contrôle van de lineariteit van de meetopstelling ter bepaling van de ascorbinaatconcentraties. Abscis: geïnjecteerde hoeveelheid ascorbinaatoplossing. Ordinaat: oppervlak onder de verdunningscurve in arbitraire eenheden.

De conclusie hieruit is dat, evenals bij Oeseburg, aan de lineariteitseis voor de metingen was voldaan.

#### 8.5.3. Protocol van de experimenten.

##### Proef B 77-02.

De Pt catheter voor de ascorbinaat concentratiemeting werd ingebracht via de arteria femoralis in de aorta descendens ter hoogte van de nieren. Injectiecatheters werden aangebracht in de linker ventrikel via de arteria carotis communis dextra en in de vena cava superior (vcs) via de vena jugularis externa dextra.

Via de catheter, waarmee centraal veneuze druk werd gemeten ( $P_{cv}$ ) werden de injecties van ascorbinaat in de vci gegeven.

De onderlinge verhouding van de hoeveelheden indicator bij simulering van de shuntcurven werd gevarieerd bij een totale hoeveelheid van 0,5 ml. Ook de onderlinge tussentijden van de injecties werden gevarieerd. Voor het shuntgedeelte van de curve geldt dat de gemiddelde looptijd vanaf de shuntlocatie tot de meetopnemer gelijk is aan het verschil tussen de totale gemiddelde looptijd vanaf het injectietijdstip minus de gemiddelde looptijd voor de ingangsfunctie ter plaatse van de shuntlocatie. Daar deze gemiddelde looptijden (schaling van de tijdas) onafhankelijk zijn van de concentratiewaarden (schaling van de concentratie-as) zijn onderlinge hoeveelheden injectaat en onderlinge injectietijdstippen onafhankelijk van elkaar gevarieerd. Ratios van hoeveelheden injectaat konden met een nauwkeurigheid binnen 0,01 van de gewenste waarde worden ingesteld. De navolgende metingen werden uitgevoerd.

Spontane ademhaling.

Met behulp van dubbele insputingen in het linker ventrikel werden samengestelde dilutiecurven gesimuleerd bij een verhouding van (hoeveelheid injectaat eerste injectie/ totale hoeveelheid) respectievelijk

0,1 (n = 7)

0,2 (n = 7)

0,4 (n = 5)

B 77-03.

De Pt electrode werd via de arteria femoralis in de lies 35 cm stroomopwaarts opgeschoven in de aorta. Na obductie bleek de catheter in de aorta ascendens te liggen. Injectiecatheters werden ingebracht in de vena jugularis dextra. De totale hoeveelheid ingespoten indicator bedroeg bij alle metingen 0,5 ml.

De metingen, die alle in een beademingssituatie met PEEP = 0 kPa

werden uitgevoerd, waren achtereenvolgens.

1) Simultane injecties in linker én rechter ventrikel (lv en rv).

0,25 ml in lv en 0,25 ml in rv (n = 5)

0,1 ml in lv en 0,4 ml in rv (n = 5)

2) Enkelvoudige injecties in lv respectievelijk rv.

0,1 ml in lv (n = 6)

0,5 ml in rv (n = 6)

0,3 ml in rv (n = 4)

0,2 ml in lv (n = 5)

3) Injecties in lv en rv met wisselend tijdsinterval.

0,1 ml in lv en 0,4 ml in rv (n = 9)

0,25 ml in lv en 0,25 ml in rv (n = 9)

#### 8.5.4. Bewerking van de curven.

Bemonstering van de meetpunten.

Het analoge concentratiesignaal werd automatisch bemonsterd met een frequentie van 10 Hz.

LDRW aanpassing.

Allereerst werd het steilste gedeelte van het opstijgende been van de tweede top naar de tijdas geëxtrapoleerd. Aangenomen werd dat de meetpunten van de eerste top tot aan het zo gevonden tijdstip niet door de tweede curve worden beïnvloed. De meetpunten van de voortop tot aan dit tijdstip werden ongecorrigeerd in de aanpassingsprocedure gebruikt. Indien bij sterk overlappende curven deze bewerking niet mogelijk bleek werd maximaal hetzelfde aantal meetpunten gebruikt als bij de SLE methode (zie onder SLE methode). De concentratiewaarden behorend bij de tweede curve werden gevonden door de experimentele meetwaarden te verminderen met die bepaald voor de aangepaste eerste curve. De concentratiewaarden, op deze wijze verkregen voor de tweede curve, werden dan tot de waarde op een fractie van 0,3 van de piekconcentratie op het afdalende been aan een onge-

normeerde LDRW verdeling aangepast. Hierna werd de verhouding bepaald tussen het oppervlak onder de eerste curve en de som van de oppervlakken van eerste en tweede curve.

#### SLE methode.

De SLE methode werd uitgevoerd zoals beschreven door Mook en Zijlstra (1961). Het rechte gedeelte van het semilogaritmisch uitgezette dalende been van de voortop of de raaklijn aan het buigpunt van deze relatie werd naar de tijdas geëxtrapoleerd. Deze zelfde bewerking werd uitgevoerd voor de tweede curve. Hierbij werd de extrapolatie echter uitgevoerd met behulp van de meetwaarden op een fractie van 0,6 tot 0,3 van de piekconcentratie op het afdalende been. Dit was mogelijk dankzij de geringe gemiddelde looptijden van de indicator-deeltjes ten opzichte van de gemiddelde recirculatietijd. Ook hier werd de verhouding bepaald tussen het oppervlak onder de eerste curve en de som van de oppervlakken van de eerste en de tweede curve. Door de grote ruisamplitude bij de curven uit B 77-03 in vergelijking met die uit experiment B 77-02 waren er de volgende verschillen in de bepalingen van het oppervlak en de GLT.

#### B 77-02.

Door de "gladde" vorm der curven kon het oppervlak na extrapolatie planimetrisch worden bepaald.

#### B 77-03.

Het oppervlak en de GLT (deze laatste alleen bij de curven na simultane injecties in lv en rv) werden numeriek bepaald volgens de formules 4.2 en 4.3. De GLT werd bepaald vanaf het verschijnings-tijdstip.

#### Overlap van de curven.

De overlap der samenstellende curve werd gedefiniëerd door de verhouding tussen de concentraties bij het eerste minimum en het eerste maximum van de curve; dit quotient komt overeen met  $C_m/C_p$  met  $C_m$  en  $C_p$  gedefiniëerd in § 1.3.

### 8.5.5. Resultaten.

B 77-02.

Fig. 8.9 is een voorbeeld van drie door dubbele inspuiting gesimuleerde shuntcurven, waarbij de verhouding tussen de eerste en de totale injectiehoeveelheid respectievelijk bedroeg 0,1 - 0,2 en 0,4.

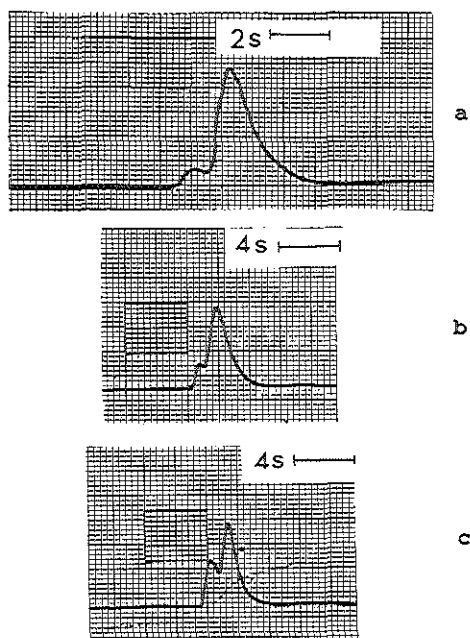


Fig. 8.9. Voorbeeld van drie samengestelde curven bij proef B 77-02.

- |    |  |     |
|----|--|-----|
| a) | verhouding eerste tot totale injectievolumen | 0,1 |
| b) | " " " " "                                    | 0,2 |
| c) | " " " " "                                    | 0,4 |



Fig. 8.10 geeft van deze drie curven de afzonderlijke looptijdverdelingen volgens de LDRW aanpassing en volgens de SLE methode. Uit alle waarnemingen vermeld in § 8.5.3 (onder B 77-02; spontane ademhaling) werden op overeenkomstige wijze voor beide aanpassingsmethoden de verhoudingen bepaald van de gevonden oppervlakterelaties bij de ingestelde injectieratios. Deze verhoudingen werden uitgezet in afhankelijkheid van  $C_m/C_p$  in fig. 8.11.

Uit deze presentaties is de nauwkeurigheid van de schatting van de oppervlakteratio af te lezen die bij gebruik van deze methoden bij een bepaalde mate van overlap is te verkrijgen. Uit de figuur blijkt dat de LDRW aanpassing een maximale fout in de schatting van de oppervlakteratio geeft die een faktor 1,3 van de ingestelde waarde bedraagt. Met de SLE methode wordt een overschatting tot een faktor 3,3 gevonden. Tot een overlap die in benadering bepaald wordt door een  $C_m/C_p$  bereik van 0,7 tot 0,8 blijken de LDRW aanpassing en de SLE methode een vergelijkbare nauwkeurigheid te geven. Daarboven geeft de SLE methode in tegenstelling tot de LDRW aanpassing een grote overschatting van de ingestelde oppervlakteratio. Het overlapgebied is het meest scherp te definiëren voor de ingestelde oppervlakteratios van 0,1 en 0,2.

In tabel 8.2 worden de numerieke resultaten van de metingen gegeven. Alle LDRW parameters van de eerste en tweede top naast de met de SLE methode bepaalde oppervlakken worden in de tabel vermeld.

B 77-03.

In figuur 8.12 zijn drie representatieve registraties van opgenomen samengestelde curven weergegeven. De verhoudingen tussen het eerste en het totale injectievolume zijn respectievelijk 0,5 en 0,2 (simultane injectie) en 0,5 (niet simultane injectie). De ingestelde oppervlakteratios zijn aan deze verhoudingen gelijkgesteld.

In fig. 8.13 worden van deze drie curven de meetpunten, de LDRW aan-

passing en de semilogaritmische extrapolaties van de afdalende benen gegeven.

Tabel 8.3 geeft voor de ingestelde oppervlakteraties de gemiddelden en standaarddeviaties van de experimenteel gevonden oppervlakteraties zoals die met beide methoden werden bepaald; in totaal zijn voor elke oppervlakteratio 14 curven gebruikt (zie ook tabel 8.5). Voor de LDRW aanpassing blijken de gemiddelde oppervlakteraties beter de ingestelde waarden te benaderen terwijl bovendien de relatieve standaarddeviatie een faktor 0,7 kleiner is in vergelijking met de resultaten van de SLE methode. De standaarddeviatie is echter zodanig groot dat in de vier gevallen de hypothese, dat het gemiddelde gelijk is aan de ingestelde waarde, niet kan worden verworpen ( $\alpha = 0,05$ ). Door de grote ruisamplitude in verhouding tot proef B 77-02 gaven reeds bij geringe overlap en de LDRW aanpassing en de SLE methode een grote spreiding te zien in de gemeten oppervlakteraties bij een vaste ingestelde oppervlakteratio. Als gevolg hiervan was er niet, evenals bij proef B 77-02, een bereik voor  $C_m/C_p$  te definiëren van waaraf de LDRW aanpassing een duidelijk betere nauwkeurigheid bleek te bezitten. Daarom zijn de bewerkingen per afzonderlijke curve vergeleken.

In fig. 8.14 is daartoe voor alle curven het verband aangegeven tussen het quotient (oppervlakteratio (SLE)/oppervlakteratio (LDRW)) en  $C_m/C_p$ . Op deze manier wordt in indruk verkregen over de mate waarin beide methoden ten opzichte van elkaar een over- respectievelijk onderschatting van de ingestelde oppervlakteratio geven.

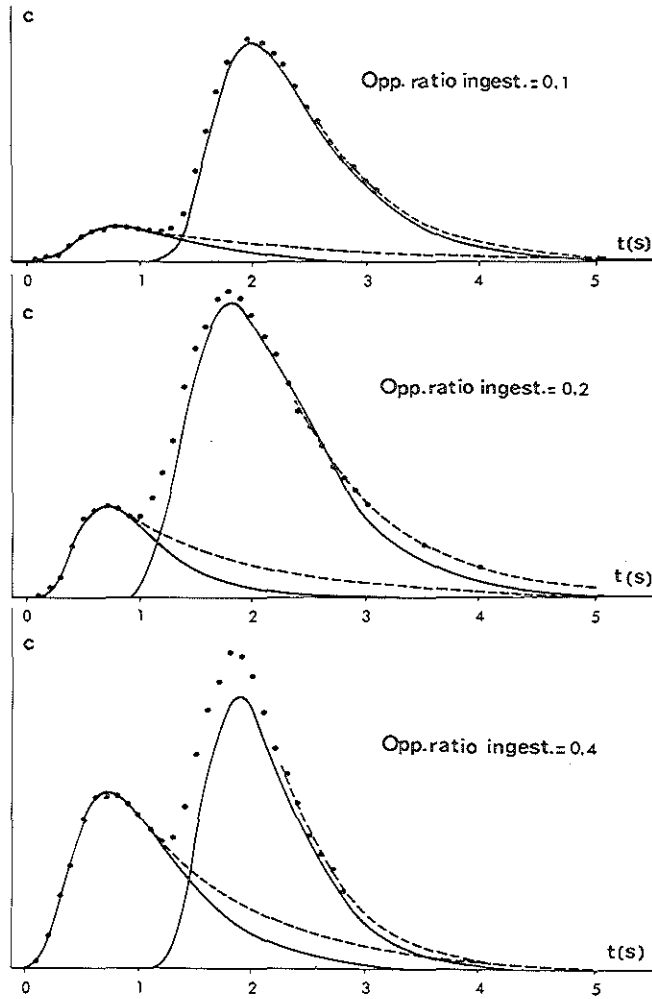


Fig. 8.10. Grafische presentatie van de resultaten bij drie gesimuleerde shuntcurven verkregen bij proef B 77-02 met verhoudingen tussen het eerste en het totale injectievolume van respectievelijk 0,1, 0,2 en 0,4. Meetpunten (•); LDRW aanpassing —; SLE aanpassing ----. De concentraties zijn in arbitraire eenheden (zie § 8.5.2.2).

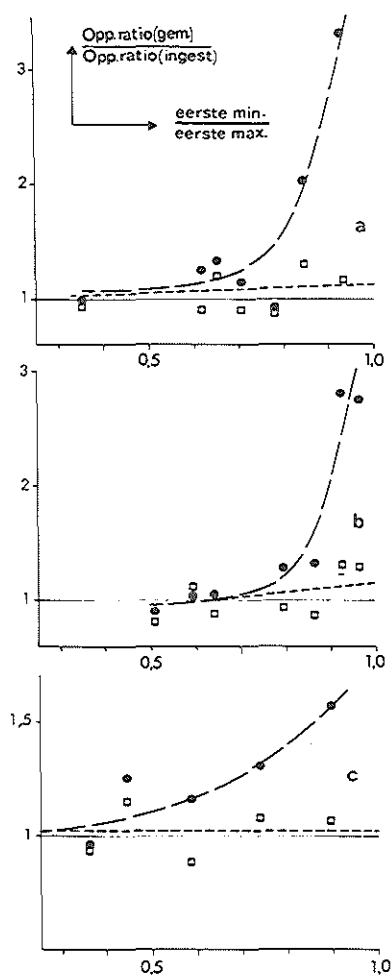


Fig. 8.11. Verhouding bij proef B 77-02 tussen de gemeten ratio van eerste en totale oppervlak en de ingestelde oppervlakte ratio als functie van de verhouding tussen het eerste minimum en het eerste maximum ( $C_{III}/C_P$ ) van de samengestelde dilutiecurven. Het protocol van het experiment is beschreven in § 8.5.3.

- a) ingestelde oppervlakte ratio 0,1 (n = 7)
- b) ingestelde oppervlakte ratio 0,2 (n = 7)
- c) ingestelde oppervlakte ratio 0,4 (n = 5).

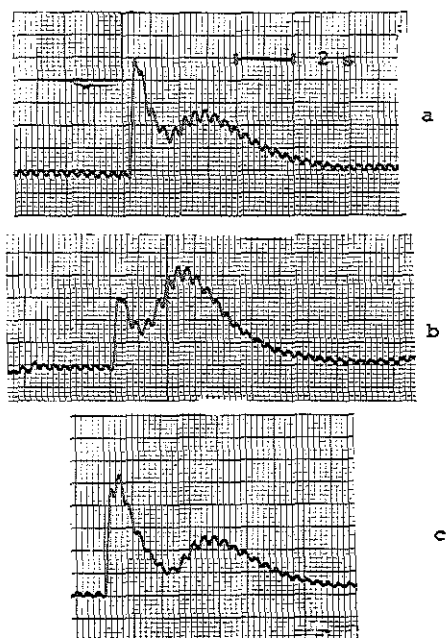


Fig. 8.12. Voorbeeld van drie samengestelde curven bij proef B 77-03.

- |    |   |     |
|----|---|-----|
| a) | Verhouding eerste tot totale injectievolume | 0,5 |
| b) | " " " "                                     | 0,2 |
| c) | " " " "                                     | 0,5 |

No. Curve	LDRW aanpassing voortop				LDRW aanpassing natop				opp. voor- top semi log	opp. totaal semi log	opp. ratio (ingest)	le min le max	opp. ratio (LDRW)	opp. ratio (SLE)
	$\alpha$	$\lambda$	$\mu$ (sx10)	T(o) (sx10)	$\alpha$	$\lambda$	$\mu$ (sx10)	T(o) (sx10)						
1	1866	4,05	10,53	-1,09	12434	4,14	11,28	-0,97	3020	14980	0,10	0,84	0,13	0,20
2	1809	3,64	9,93	-1,51	13771	2,92	10,83	-1,14	5460	16480	0,10	0,93	0,12	0,33
3	1240	8,26	11,21	-2,54	12238	6,57	14,93	-3,98	1760	14060	0,10	0,62	0,09	0,13
4	1156	5,79	9,69	-2,37	12242	14,70	26,20	-12,65	1270	13740	0,10	0,78	0,09	0,09
5	1267	3,44	7,72	-0,82	12884	22,16	24,55	-10,24	2040	17680	0,10	0,70	0,09	0,12
6	1512	6,53	11,52	-3,19	10986	4,51	11,91	-0,51	890	6630	0,10	0,65	0,12	0,13
7	1243	4,16	7,94	-2,17	12154	4,42	12,73	-0,77	1340	13800	0,10	0,35	0,09	0,10
8	2286	10,90	12,72	-4,60	10600	4,08	12,29	-1,59	2920	13740	0,20	0,64	0,18	0,21
9	2472	6,58	12,95	-3,51	8752	4,04	11,22	-1,82	2540	12100	0,20	0,59	0,22	0,21
10	2132	9,42	11,06	-3,98	10904	2,92	11,24	-0,93	2400	13340	0,20	0,51	0,16	0,18
11	2130	3,13	8,30	-1,26	9269	4,09	12,40	-0,85	3080	12060	0,20	0,80	0,19	0,26
12	2776	2,46	8,67	-1,32	8054	3,14	8,69	-0,37	6140	11110	0,20	0,96	0,26	0,55
13	1863	4,84	8,33	-0,59	8869	5,90	14,07	-3,65	2930	11060	0,20	0,86	0,17	0,26
14	2921	10,10	11,38	-3,04	8348	3,03	10,80	-1,47	6670	11840	0,20	0,93	0,26	0,56
15	4626	4,44	10,53	-2,01	6162	5,39	10,20	-1,66	5810	11130	0,40	0,74	0,43	0,52
16	4046	3,95	9,20	-1,23	5461	3,95	9,04	-1,37	6240	9860	0,40	0,89	0,43	0,63
17	3524	5,74	11,42	-2,60	6460	11,72	15,11	-5,26	4950	10570	0,40	0,58	0,35	0,47
18	4385	3,30	10,40	-1,83	5161	4,81	11,66	-1,02	5040	10050	0,40	0,44	0,46	0,50
19	3236	13,46	15,73	-2,74	5445	2,93	8,73	-1,75	3460	9080	0,40	0,36	0,37	0,38

Tabel 8.2. Numerieke presentatie van de resultaten, zoals verkregen bij proef B 77-02 (voor protocol zie § 8.5.3.). De ingestelde oppervlakteratio is gelijk gesteld aan de verhouding tussen eerste en totale injectievolume. De oppervlaktegegevens zijn in arbitraire eenheden; de  $T_0$  waarde is gerelateerd aan het verschijningsstijdstip.

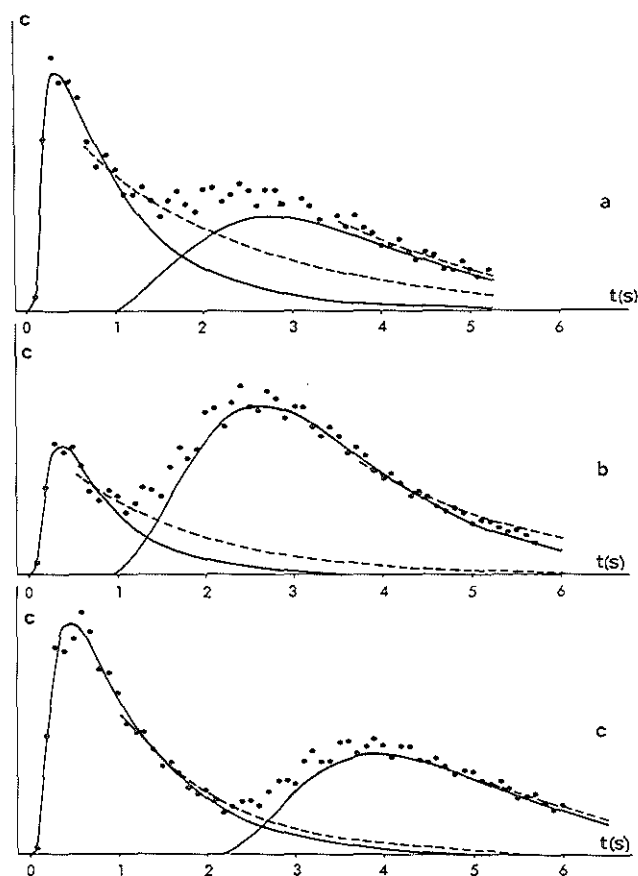


Fig. 8.13. Grafische presentatie van de resultaten bij drie bi-modale curven met verschillende ingestelde oppervlakte-ratios, verkregen bij proef B 77-03 (voor protocol zie § 8.5.3). Experimentele meetpunten (●); LDRW aanpassing (—); SLE methode (----); de concentratie waarden zijn in arbitraire eenheden.

a) verhouding eerste tot totale injectievolumen 0,5 (1e serie)  
b) verhouding eerste tot totale injectievolumen 0,2 (2e serie)  
c) verhouding eerste tot totale injectievolumen 0,5 (3e serie).

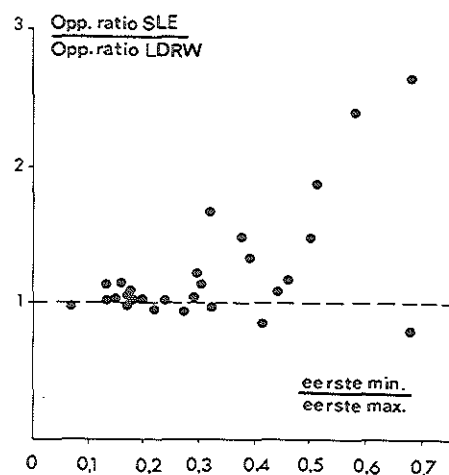


Fig. 8.14. Verhouding bij proef B 77-03 tussen de met de SLE methode bepaalde opp.ratio en die bepaald met de LDRW aanpassing. De oppervlakteverhouding is gepresenteerd als functie van de verhouding tussen eerste minimum en eerste maximum.

Bewerking	$\bar{f}_{\text{ingesteld}} = 0,2 \quad n=14$		$\bar{f}_{\text{ingesteld}} = 0,5 \quad n=14$	
	$\bar{f}_{\text{exp.}}$	SD	$\bar{f}_{\text{exp.}}$	SD
LDRW	0,194	0,099	0,488	0,073
SLE	0,216	0,137	0,534	0,111

Tabel 8.3. Gemiddelden en standaarddeviaties voor de experimenteel gevonden oppervlakteverhoudingen ( $f$ ) bij proef B 77-03.



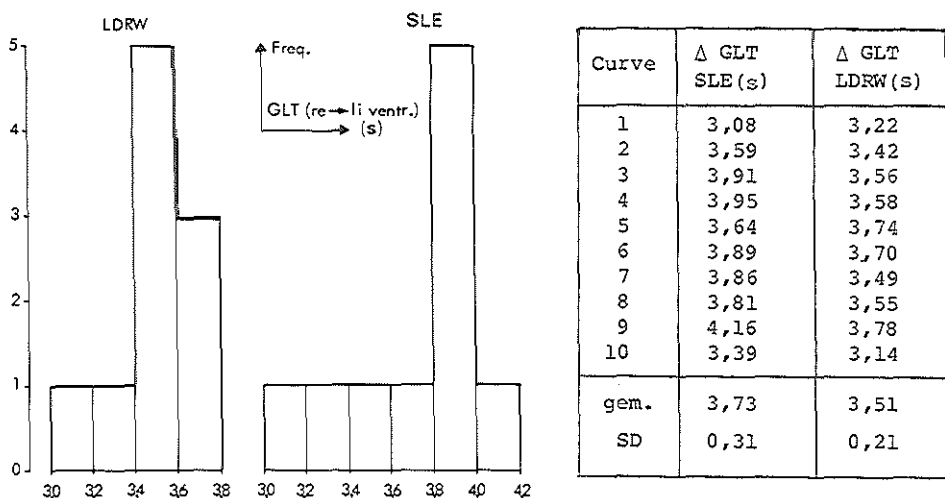


Fig. 8.15. Frequentiehistogram van de gemiddelde looptijden van rechter naar linker ventrikel zoals verkregen bij proef B 77-03 via respectievelijk de LDRW aanpassing en de SLE methode. Voor verdere verklaring zie tekst.

plaats inj.	Re ventrikel		Li ventrikel	
hoev.h. ingespoten	0,3 ml.	0,5 ml.	0,1 ml.	0,2 ml.
$\alpha$ LDRW	12706	22577	3452	8567
	13022	20602	4981	7610
	14431	21897	4646	8688
	14082	21072	5088	11566
		18907	3404	13133
		18578	4413	
gem.	13555	20605	4331	9912
SD	819 (0,06)	1598 (0,08)	739 (0,17)	2330 (0,22)

Tabel 8.4. Numerieke presentatie van de oppervlakeschattingen, zoals verkregen bij proef B 77-03 met enkelvoudige ascorbinaat-injecties respectievelijk in rechter en linker ventrikel (voor protocol zie 8.5.3). Het oppervlak is in arbitraire eenheden.

No. Curve	Voortop LDRW					Nactop LDRW					Opp. voortop semi log	Opp. totaal semi log	Opp. ratio (in- gest.)	le min le max	Opp. ratio (LDRW)	Opp. ratio (SLE)	$\Delta$ GLT SLE (sx10)
	$\alpha$	$\lambda$	$\mu$ (sx10)	T(o) (sx10)	GLT (sx10)	$\alpha$	$\lambda$	$\mu$ (sx10)	T(o) (sx10)	GLT (sx10)							
1	8232	1.47	4.43	3.12	10.58	12663	211.1	154.54	-131.51	42.76	9347	25886	0.5	0.13	0.39	0.36	30.8
2	9387	2.12	6.78	-0.33	9.46	13951	7.26	32.62	-12.23	43.88	10632	25244	0.5	0.16	0.40	0.42	35.9
3	13243	1.07	5.42	0.47	10.96	14124	4.64	26.72	-5.94	46.54	13167	28191	0.5	0.17	0.48	0.47	39.1
4	14427	1.30	5.57	0.36	10.22	14894	8.05	34.46	-12.71	46.03	14858	31228	0.5	0.14	0.49	0.48	39.5
5	14053	1.25	6.76	0.19	12.37	14726	4.28	27.89	-7.60	49.81	14958	29739	0.5	0.17	0.49	0.50	36.4
6	2527	0.87	2.99	0.71	7.07	20776	5.34	27.35	-7.39	44.08	2595	31309	0.2	0.13	0.11	0.08	38.9
7	6716	1.01	6.96	0.13	14.00	22524	4.00	26.55	-6.28	48.91	6949	31054	0.2	0.20	0.32	0.22	38.6
8	2759	0.70	3.52	0.71	9.28	21006	5.44	28.50	-9.00	44.75	2735	26139	0.2	0.06	0.12	0.10	38.1
9	2832	2.79	8.32	-1.16	10.14	21716	5.72	30.02	-5.34	47.92	2886	27843	0.2	0.18	0.12	0.10	41.6
10	5957	0.89	6.44	0.31	14.02	20240	5.82	29.86	-10.46	45.40	5761	28919	0.2	0.21	0.23	0.20	33.9
11	6048	0.67	6.75	0.54		19028	4.30	24.86	-5.96		14449	26669	0.2	0.58	0.24	0.54	
12	1443	4.79	7.90	-1.71		18375	6.63	28.50	-10.93		2417	22270	0.2	0.32	0.07	0.11	
13	6043	0.92	4.91	0.70		20784	4.75	27.27	-8.46		6295	29632	0.2	0.29	0.23	0.21	
14	3851	1.16	4.41	0.39		20199	8.29	34.15	-14.52		4397	25654	0.2	0.30	0.16	0.17	
15	11560	0.41	9.30	0.48		14778	8.27	30.27	-13.38		9199	25950	0.2	0.68	0.44	0.35	
16	1856	0.62	2.51	2.70		18752	5.65	28.07	-8.10		1737	23830	0.2	0.27	0.09	0.07	
17	4001	1.38	5.76	0.30		20179	5.50	27.54	-8.36		10539	25847	0.2	0.68	0.19	0.41	
18	5565	1.24	4.76	0.40		21971	4.98	26.70	-7.98		8235	30526	0.2	0.50	0.20	0.27	
19	5638	1.06	5.95	0.36		20278	4.33	25.16	-7.31		4817	28751	0.2	0.41	0.22	0.17	
20	13249	0.73	4.09	1.06		13771	4.84	28.37	-9.72		13486	28392	0.5	0.24	0.51	0.47	
21	10193	1.23	5.18	0.58		14049	3.70	25.56	-8.87		19073	25734	0.5	0.51	0.42	0.74	
22	16887	0.81	5.94	0.44		9344	3.16	21.36	-5.56		18412	27421	0.5	0.44	0.64	0.67	
23	13322	1.10	5.10	0.39		14680	4.09	26.86	-8.49		17711	31608	0.5	0.39	0.48	0.56	
24	12785	0.87	5.08	0.57		13557	5.72	31.56	-12.20		19091	28012	0.5	0.38	0.49	0.68	
25	15584	0.76	6.14	0.80		10926	3.65	24.44	-7.41		18132	27582	0.5	0.46	0.59	0.66	
26	8434	1.00	4.30	0.49		12895	7.31	33.87	-13.23		10294	21867	0.5	0.29	0.40	0.47	
27	12682	0.60	5.23	1.08		10179	3.53	22.03	-6.71		12213	24731	0.5	0.32	0.56	0.49	
28	13530	0.61	3.33	1.25		13647	4.22	27.32	-6.69		14782	29642	0.5	0.17	0.50	0.50	

Tabel 8.5. Numerieke presentatie van de resultaten, zoals verkregen bij proef B 77-03 (voor protocol zie 8.5.3.). De oppervlaktegegevens zijn in arbitraire eenheden; de GLT (LDRW)waarden zijn gerelateerd aan het verschijningstijdstip van de samengestelde curve.

Simultane inspuiting in rechter- en linker ventrikel geeft de mogelijkheid om uit het verschil van de GLT waarden voor de tweede en de eerste top de gemiddelde looptijd van rechter- naar linker ventrikel te bepalen. In fig. 8.15 zijn voor de curven, waarbij simultaan is ingespoten, de statistische gegevens en de histogrammen voor de gemiddelde looptijden, zoals die zijn bepaald met de LDRW aanpassing en de SLE methode, weergegeven. De gemiddelde looptijden, zoals gevonden met de SLE methode blijken gemiddeld hoger te zijn en meer te spreiden dan die gevonden met de LDRW aanpassing. Er is een significant gemiddeld verschil ( $P < 0,05$ ). Ook blijkt de frequentieverdeling ervan voor de SLE methode wat meer asymmetrisch te zijn. Tabel 8.4 geeft de resultaten en statistische gegevens over de bij enkelvoudige injecties in rechter respectievelijk linker ventrikel bepaalde curven. De oppervlaktebepaling na inspuiting in het linker ventrikel blijkt duidelijk meer te spreiden dan na inspuiting in het rechter ventrikel. Tabel 8.5 geeft een totaal overzicht van de meetgegevens verkregen uit alle samengestelde curven.

#### 8.5.6. Discussie.

De resultaten van proef B 77-02 ondersteunen de conclusies uit hoofdstuk III. Bij sterk overlappende curven blijkt het met de LDRW aanpassing nog mogelijk een betrouwbare schatting te maken van het oppervlak van de eerste top ten opzichte van de tweede top of het totale oppervlak. Boven het bereik voor de verhouding tussen het eerste minimum en het eerste maximum van ongeveer 0,7 tot 0,8 is de invloed van de tweede top op de eerste zodanig dat de semilogarithmische extrapolatie een duidelijke overschatting van dit oppervlak geeft (fig. 8.11). Hoewel de resultaten geen feitelijke maar gesimuleerde shuntcurven betreffen kan mede gezien de discussie in § 8.3.4 en appendix 3 (invloed van de convolutie

van ingangscurven op de vorm) deze conclusie ook voor een werkelijke R→L shunt gelden. Bij de simulatie zijn beide curven gegeneerd na inspuiting in het linker ventrikel en meting in de aorta ascendens. De voortop bij een R→L shunt ontstaat via een convolutie van een door een geringe dispersie gekenmerkte ingangscurve ter plaatse van het rechter atrium met een transportfunctie, die bepaald wordt door linker atrium, linker ventrikel en een gedeelte van het arteriële systeem (formule 8.12 en 8.13). De vorm van de voortop zal dus niet zodanig vervormd worden dat naast de invloed van de overlap van de beide verdelingen ook een beïnvloeding van de log-lineaire extrapolatie van het afdalende been op zal treden zoals bij convoluties 2 en 4 in tabel 8.1 is aangegeven.

In § 8.3.4 is aangegeven dat voor een L→R shunt een semilogaritmische extrapolatie door de vervorming van het shuntgedeelte van de curve een onnodig onnauwkeurige bewerking vormt. Een LDRW aanpassing van de voortop, subtractie van de aangepaste eerste curve en daarna een LDRW aanpassing van de tweede top zal hier een duidelijke verbetering kunnen geven van de nauwkeurigheid van de oppervlakteschattingen. De resultaten van de proef B 77-03 zoals in tabel 8.3 weergegeven bevestigen die uit B 77-02. Gemiddeld blijkt de LDRW aanpassing de ingestelde shuntwaarde beter te benaderen dan de SLE methode waarbij ook de standaarddeviatie voor de afzonderlijke schattingen bij de LDRW aanpassing kleiner is. De uit tabel 8.4 (voor de enkele curven) en tabel 8.3 (voor de shuntcurven) gevonden grote standaarddeviaties kunnen in samenhang met de stromingsfluctuaties als volgt worden verklaard.

1. Bij proef B 77-02 was de  $P_t$  electrodecatheter in de aorta descendens gesitueerd, bij proef B 77-03 in de aorta ascendens. Het is bekend (Holt, 1956 ; Landsman et al., 1974) dat er bij inspuiting in het linker ventrikel en een monsternamen dicht bij de aortakleppen een curve ontstaat waarbij de hel-

ling van het afdalende been, semilogaritmisch uitgezet, een nauwkeurige schatting oplevert van de verhouding slagvolume/restvolume. De geringe dispersie van de indicator veroorzaakt echter een minder nauwkeurige schatting van het oppervlak. Dit laatste kan verder in ongunstige zin zijn beïnvloed door de ligging van de injectiecatheter in het linker ventrikel. Afhankelijk van deze ligging is de kans aanwezig dat een deel van de indicator zonder goed gemengd te zijn wordt geëjecteerd en daarbij maar voor een fractie wordt gemeten. Bij proef B 77-03 kunnen beide fouten gecumuleerd zijn en de afwijkende resultaten met betrekking tot de oppervlakteschatting t.o.v. B 77-02 veroorzaakt hebben.

2. De stromingsgevoeligheid van de Pt catheter leek in B 77-03 veel groter te zijn dan in B 77-02. Deze stromingsgevoeligheid wordt beïnvloed door de verhouding tussen de electrochemische reactiesnelheid van de ascorbinaatoxydatie aan de Pt electrode en de transportsnelheid van ascorbinaat door de diffusielaag om de electrode (Oeseburg). Daar met identieke polarisatiespanningen werd gewerkt mag worden verondersteld dat alleen een verschil in dikte en vorm van de diffusielaag het verschil in stromingsgevoeligheid veroorzaakt heeft. De ligging van de meetelectrode in de aorta ascendens tijdens proef B 77-03 kan door de grotere turbulentie daar ter plaatse, gekombineerd met een mogelijke afwijkende oriëntatie in de stromingsrichting een dunnere en afwijkende diffusielaag t.o.v. B 77-02 veroorzaakt hebben en zodoende een grotere stromingsgevoeligheid. De hierdoor geïntroduceerde ruis in de meetpunten heeft mede een bijdrage tot de fluctuaties in de meetwaarden geleverd.

De resultaten van de oppervlakteschattingen uit proef B 77-03 sluiten mede aan bij de resultaten uit hoofdstuk IV. Bij een

kleine waarde van het quotient eerste minimum/eerste maximum is er een goede overeenstemming tussen de met beide methoden bepaalde waarden. Vanaf een kleinere grenswaarde dan bij proef B 77-02 ( $> 0,3$ ) voor deze verhouding blijkt de SLE methode een hogere waarde te geven dan de LDRW aanpassing (fig. 8.14). Deze kans op overschatting van de voortop bij geringere overlap van de curven is dan te wijten aan de extra bias, die in positieve zin door de ruis wordt veroorzaakt.

Deze zelfde verklaring kan gelden voor de verdelingen van de looptijden van rechter naar linker ventrikel. Gezien de grotere gemiddelde looptijd van de tweede verdelingsfunctie zal de relatieve invloed van de ruis hier meer invloed hebben op het verschil der gemiddelde looptijden dan de gemiddelde looptijd van de eerste top.

Op deze overschatting van de gemiddelde looptijd met de SLE methode is reeds door Maseri (1970) gewezen.

Concluderend kan gesteld worden dat de resultaten van deze experimenten een bevestiging geven van de conclusies uit de hoofdstukken III en IV. De geringere hoeveelheid benodigde informatie uit de curve en de relatieve ongevoeligheid voor ruis maken de LDRW aanpassing meer geschikt voor het verkrijgen van goede kwantitatieve gegevens uit unimodale of bimodale indicator-dilutiecurven dan de semilogaritmische extrapolatiemethode.

## Appendix 1.

### De gammafunctie-benadering van indicator-dilutiecurven.

De gammafunctie van  $n$ , aangegeven als  $\Gamma(n)$  is gedefinieerd als

$$\Gamma(n) = \int_0^{\infty} x^{n-1} e^{-x} dx \quad (A 1.1)$$

met  $n$  = positief getal

$x$  = arbitraire integratievariabele.

$$\text{Eenvoudig is aan te tonen, dat } \Gamma(n+1) = n\Gamma(n) \quad (A 1.2)$$

$$\text{zodat voor } n \text{ geheel en positief } \Gamma(n+1) = n! \quad (A 1.3)$$

Als  $n$  een reëel en positief getal is, is  $\Gamma(n+1)$  ook te bepalen met behulp van de benaderingsformule van Stirling.

$$\log(n!) = \frac{1}{2} \log(2\pi) + (n+\frac{1}{2}) \log n - n + 1/12n \quad (A 1.4)$$

zodat

$$\log \Gamma(x+1) = \frac{1}{2} \log(2\pi) + (x+\frac{1}{2}) \log x - x + 1/12x \quad (A 1.5)$$

In formule 1.18 werd de ongenormeerde kansdichtheidsfunctie gegeven die de indicator-dilutiecurve beschreef.

$$c(t) = Kt^{\alpha} \exp(-t/\beta) \quad (1.18)$$

1.19 en 1.20 gaven het oppervlak en de GLT, uitgedrukt in  $K$ ,  $\alpha$  en  $\beta$ .  $K$ ,  $\alpha$  en  $\beta$  zijn met een numerieke kleinste kwadratenmethode zoals beschreven in hoofdstuk II te bepalen. (Thompson et al., 1964; Kuikka et al., 1974).

Het oppervlak en de GLT zijn echter ook te bepalen via een eenvoudige

benaderingsmethode, zoals beschreven door Thompson et al. (1964).

Uit  $\partial c(t)/\partial t = 0$  volgt  $t_p = \alpha\beta$ , waarin (A 1.6)

$t_p$  = piekconcentratie tijd (alle tijden zijn gerekend vanaf het verschijningsstijdstip).

Invullen van  $t_p$  in 1.18 geeft voor

$$c_p = K(\alpha\beta/e)^\alpha \quad (\text{A 1.7})$$

Neemt men de logaritme van 1.18 voor  $c_p$  en  $c_{(p/2)}$  (de concentratie op de halve piekhoogte van het opstijgende deel van de curve) dan geeft de uitdrukking voor  $\log(c_{(p/2)}/c_p) = \log(1/2)$  een eliminatie van K. Wordt in deze uitdrukking  $r = t_{(p/2)}/t_p$  ingevuld dan ontstaat bij substitutie van  $t_{(p/2)} = r\alpha\beta$  (A 1.6) een verband tussen  $\alpha$  en  $r$ . Als dit verband grafisch wordt uitgezet bestaat de bepaling van oppervlak en GLT uit de volgende bewerkingen.

- 1) Aflezen  $t_p$ ,  $t_{(p/2)}$  en  $c_p$ ; bepalen  $r$ .
- 2) Aflezen  $\alpha$  met behulp van grafiek.
- 3) Met behulp van A 1.6 bepalen van  $\beta$ .
- 4) Met behulp van A 1.7 bepalen van K.
- 5) Met behulp van 1.19 en 1.20 bepalen van oppervlak GLT.

Cohn en del Guercio (1967) construeerden nomogrammen, gebaseerd op bovenstaande bewerkingen; zij verminderden hierdoor de benodigde rekentijd.

Thompson et al, (1964) gaven reeds het verband aan tussen de compartimentele benadering en de benadering via een gammafunctie van indicator-dilutiecurven.

Newman et al, (1951) vonden voor twee gelijke compartimenten in serie



$$c(t) = (\dot{Q}m/Q_d^2)t \exp\{-t(\dot{Q}/Q_d)\} \quad (A 1.8)$$

met

$\dot{Q}$  = stroomsterkte

$Q_d$  = volume van elke mengkamer

$m$  = geïnjecteerde massa indicator

Wordt  $1/\beta$  gesubstitueerd voor  $\dot{Q}/Q_d$  en  $O$  uit 1.18 (oppervlak onder de experimentele curve) voor  $m/\dot{Q}$  dan ontstaat de vergelijking

$$c(t) = (O/\beta^2) \cdot t \exp(-t/\beta) \quad (A 1.9)$$

daar

$$O = K \cdot \beta^{(\alpha+1)} \Gamma(\alpha+1) \quad (1.18)$$

wordt A 1.9 identiek aan 1.18 met  $\alpha = 1$ .

Harris en Newman (1970) leidden voor het algemene geval (meercompartimentenmodel van Schlossmacher et al. (1967)) deze analogie af.

## Appendix 2.

### De eerste passagetijden (EPT) verdeling volgens Schrödinger.

Verscheidene auteurs (onder andere Wise, 1966; Sheppard en Uffer, 1969; Norwich en Zelin, 1970 en van Duijl, 1976) behandelen de EPT verdeling en/of de diffusie met drift of LDRW verdeling. Voor een beter begrip van het onderliggende fysische proces bij deze kansdichtheidsfuncties zal de afleiding worden weergegeven zoals Schrödinger die in 1915 gaf van de EPT verdeling.

In zijn geval was het fysische proces een verplaatsing van elektrisch geladen deeltjes onder invloed van een elektrisch veld; deze verplaatsing bestond uit een eenparige component waarop de Brownse beweging als stochastische component was gesuperponeerd. Geobserveerd werden de tijden  $t_1$ ----- $t_n$ , die  $n$  deeltjes nodig hadden om een afstand  $x_0$  tussen twee merkstrepen te doorlopen; uit de zo ontstane kansdichtheidsfunctie voor eerste passagetijden moest een nauwkeurige schatting gemaakt worden van de lineaire snelheidscomponent  $v$ .

Schrödinger ging uit van het navolgende model.

Hij noemde de deeltjes, die de merkstreep nog niet waren gepasseerd witte deeltjes en de overige, die de merkstreep wel minstens eenmaal waren gepasseerd zwarte deeltjes.

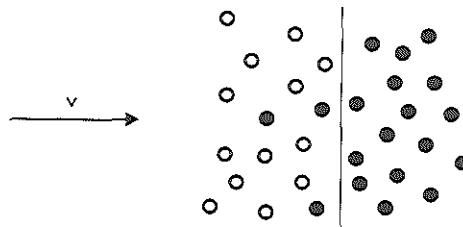


Fig. A.2.1. Weergave van de situatie ter plaatse van de tweede merkstreep; voor verklaring zie tekst.

In figuur A.2.1 is aangegeven, dat zich bij een beweging naar rechts aan de linkerkant van de merkstreep witte en zwarte en rechts van de merkstreep alleen maar zwarte deeltjes bevinden; onder invloed van de Brownse beweging zijn er namelijk ook deeltjes, die als het ware terugspringen.

Voor de afleiding van de EPT verdeling wordt een coördinatentransformatie uitgevoerd. De eenparige snelheidscomponent  $v$  van de deeltjes wordt nul gesteld terwijl de te passeren merkstreep met een snelheid  $-v$  naar links beweegt; de plaats van de merkstreep wordt dan gegeven door  $x = x_0 - vt$  met  $x_0$  als plaatscoördinaat van de merkstreep ten tijde  $t = 0$ . In figuur A.2.2 is dit schematisch weergegeven. Uit de figuur is af te leiden, dat de deeltjes concentratie ter plaatse van de merkstreep een scheve verdeling wordt als functie van de tijd.

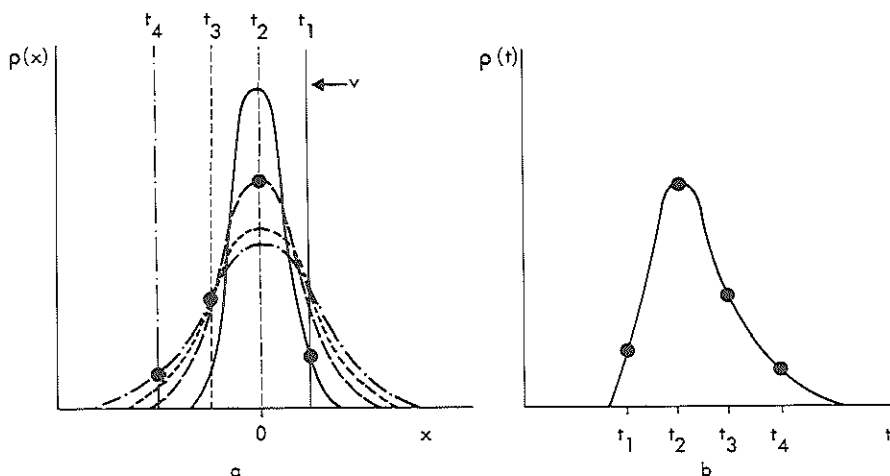


Fig. A.2.2. Schematische weergave van het ontstaan van een EPT verdeling bij een tweede merkstreep  $m$ , die met eenparige snelheid  $v$  in de richting van de pijl beweegt, terwijl voor de deeltjes de eenparige snelheid nul is en alleen de Brownse beweging invloed heeft.  $x = 0$  geeft het gemiddelde van de normale verdeling aan terwijl de variantie recht evenredig met de tijd toeneemt.  $\rho(x)$  en  $\rho(t)$  zijn deeltjesdichtheden respectievelijk als functie van de plaats en de tijd.

De gezochte kansdichtheidsfunctie is die voor de dichtheid der witte deeltjes ter plaatse van de merkstreep.

De diffusie van de deeltjes is als een eendimensionaal Gaussisch proces voor te stellen, dat voldoet aan de vergelijking

$$\rho(x,t) = N\sqrt{\gamma/\pi t} \exp(-\gamma x^2/t) \quad (\text{A.2.1})$$

met

$\rho(x,t)$  = de deeltjesdichtheid op het tijdstip  $t$  en op een afstand van  $x$  de eerste merkstreep

$N$  = het totale aantal deeltjes

$\gamma = 1/4D$  met  $D$  = moleculaire diffusiecoëfficiënt.

Deze vergelijking is een oplossing van de lineaire diffusievergelijking van Fourier (Mellor, 1954, blz. 482), die als diffusievergelijking voor de Brownse deeltjes beschouwd kan worden.

$$(1/4\gamma) (\partial^2 c / \partial x^2) = \partial c / \partial t \quad (\text{A.2.2})$$

Schrödinger voert in zijn model een absorberende grenslaag in ter plaatse van de tweede merkstreep; witte deeltjes, die de grenslaag passeren worden zodoende direct weggevangen. De dichtheid van de witte deeltjes wordt dan bepaald door vergelijking A.2.2 met als extra voorwaarde

$$\rho_\omega(x_0 - vt, t) = 0 \quad (\text{A.2.3})$$

Fig. A.2.3 geeft aan, dat bij stilstaande merkstreep ( $v=0$ ) via het toepassen van een "Spiegelungsverfahren" - Sheppard en Uffer, (1969) noemen dit invoeren van een "reflecting mirror" - een fysisch model kan worden geïntroduceerd, dat het voldoen aan de voorwaarde in A.2.3 mogelijk maakt.

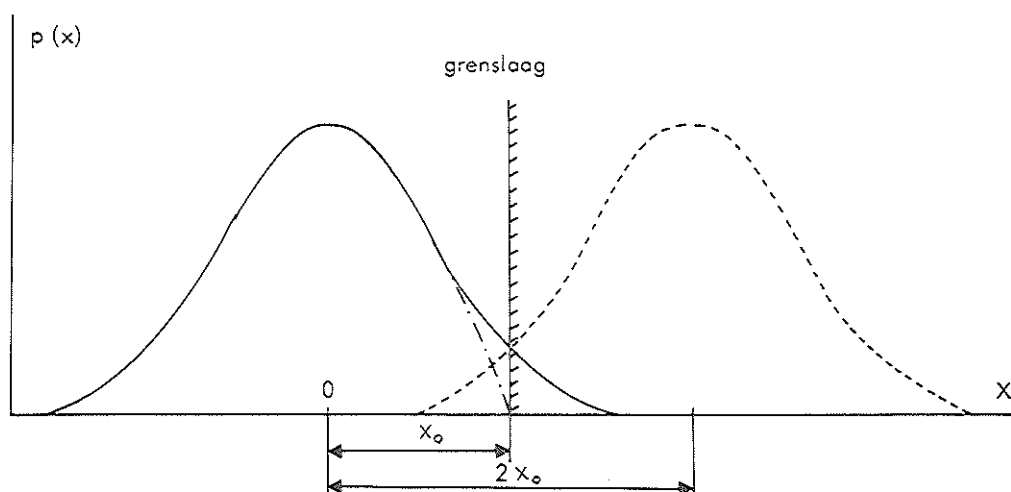


Fig. A.2.3. Schematische weergave van het door Schrödinger toegepaste "Spiegelungsverfahren" bij de invoering van een absorberende grenslaag;  $v=0$ .  
 — : initiële kansdichtheidsfunctie  
 ---- : gespiegelde kansdichtheidsfunctie  
 -.-.- : kansdichtheidsfunctie voor de "witte" deeltjes.

Een identiek diffusieproces vindt dan plaats op de afstand  $x=2x_0$ . Voor  $x$  coördinaten  $< x_0$  worden de daarbij behorende concentratiewaarden van de initiële verdelingsfunctie afgetrokken. De ongenormeerde kansdichtheidsfunctie wordt dan

$$\rho_w(x,t) = N\sqrt{\gamma/\pi t} \{ \exp(-\gamma x^2/t) - \exp(-\gamma(x-2x_0)^2/t) \} \quad (\text{A.2.4})$$

Beweegt de merkstreep met snelheid  $v$  naar links dan dient om aan voorwaarde A.2.3 te voldoen aan de gespiegelde verdeling een factor  $\exp(4\gamma x_0 v)$  toegevoegd te worden. De ongenormeerde kansdichtheidsfunctie wordt dan

$$\rho_w(x,t) = N\sqrt{\gamma/\pi t} [ \exp(-\gamma x^2/t) - \exp(4\gamma x_0 v) \exp\{-\gamma(x-2x_0)^2/t\} ] \quad (\text{A.2.5})$$

De volgende stap is nu het terugtransformeren naar een coördinaten-systeem, waarbij het gemiddelde van de Gaussische verdeling (A.2.1) zich met een snelheid  $v$  in de richting van de zich op een afstand  $x=x_0$  bevindende merkstreep beweegt. Hiertoe dient voor  $x \rightarrow x-vt$  te worden gesubstitueerd.

Het totaal aantal witte deeltjes is op elk moment gelijk aan

$$\int_{-\infty}^{x_0} \rho_w(x, t) dx = I \quad (\text{A.2.6})$$

De ongenormeerde EPT verdeling wordt dan gegeven door

$$\begin{aligned} -\partial I / \partial t = & -(N\sqrt{\gamma/\pi}) \partial / \partial t \int_{-\infty}^{x_0} \left[ t^{-\frac{1}{2}} \{ \exp(-\gamma(x-vt)^2/t) - \exp(4\gamma x_0 v) \right. \\ & \left. \exp(-\gamma(x-vt-2x_0)^2/t) \} \right] dx \end{aligned} \quad (\text{A.2.7})$$

of na adequate substituties door

$$-\partial I / \partial t = -(N/\sqrt{\pi}) \partial / \partial t \left[ \int_{-\infty}^{(x_0-vt)\sqrt{\gamma/t}} \exp(-y^2) dy - \exp(4\gamma x_0 v) \int_{-\infty}^{-(x_0+vt)\sqrt{\gamma/t}} \exp(-y^2) dy \right] \quad (\text{A.2.8})$$

met  $dy = (\sqrt{\gamma/t}) dx$

$$= -(N/\sqrt{\pi}) \partial / \partial t [I_1 - \exp(4\gamma x_0 v) I_2] \quad (\text{A.2.9})$$

$$\partial / \partial t (I_1) = -\exp\{(-\gamma/t)(x_0-vt)^2\} \left( \frac{1}{2} x_0 \sqrt{\gamma/t^3} + \frac{1}{2} v \sqrt{\gamma/t} \right) \quad (\text{A.2.10})$$

Wordt op dezelfde wijze een uitdrukking bepaald voor  $\partial / \partial t (I_2)$  dan wordt de genormeerde EPT verdeling (met voor  $\gamma = 1/4D$  gesubstitueerd)

$$p(t) = x_0 t^{-3/2} \sqrt{1/4\pi D} \exp\{-(x_0-vt)^2/4Dt\} \quad (\text{A.2.11})$$

De waarschijnlijkheid dat een electrisch geladen deeltje een looptijd heeft tussen de grenzen  $t$  en  $t+dt$  is dan gelijk aan  $p(t)dt$ .

### Appendix 3.

#### De convolutie van random-walk of diffusie met drift functies; gebruik van cumulanten.

##### A.3.1. Vraagstelling

In het navolgende zal worden onderzocht in hoeverre de aanpassings-nauwkeurigheid aan deze verdeling wordt beïnvloed door de serie-schakeling van twee overdrachtsfuncties.

Hierbij zullen een aantal analytische mogelijkheden worden aangegeven.

##### A.3.2. Toepassing van Laplace transformaties

###### A.3.2.1. Inleiding

De fundamentele relatie voor een Laplace transformatie is

$$Lf(t) = F(s) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t)e^{-st} dt \quad (A.3.1)$$

met  $Lf(t)$  als aanduiding voor de Laplace getransformeerde van de functie  $f(t)$ :  $s$  is de Laplace variabele. De integraal voor de Laplace transformatie wijkt alleen in het teken van  $s$  af van die voor de genererende functies (paragraaf A.3.3.1, formule A.3.7). Dit betekent dat de afleiding van momenten en cumulanten, die in deze paragraaf zal worden beschreven ook met behulp van de Laplace integraal uitgevoerd kan worden. Dit wordt onder andere door van Duyl (1976) beschreven.

Kent men de Laplace getransformeerde van een functie dan levert de omgekeerde transformatie de oorspronkelijke functie op. De Laplace transformaties voor verschillende functies zijn getabelleerd (Abramowitz en Stegun, 1965).

De omgekeerde transformatie is soms moeilijk uit te voeren;  $F(s)$  is dan niet in een zodanige vorm te brengen, dat terugtransformeren mogelijk is. Daar er uitdrukkingen bestaan voor de Laplace getransformeerde van een eerste en tweede afgeleide en de integraal van een functie kunnen met behulp van Laplace transformaties differentiaalvergelijkingen worden opgelost; ook op de randvoorwaarden kan een Laplace transformatie worden toegepast. Oplossing van het zo ontstane aantal vergelijkingen in  $s$  geeft een vergelijking die na inverse transformatie de oplossing geeft van de differentiaalvergelijking.

Onder andere Sheppard (1962) beschrijft hoe de Laplace transformatie bij een convolutie kan worden toegepast.

Uit het schema van figuur 3.1 volgde de vergelijking voor de curve ter plaatse van het monsternamepunt uit de sommering van de primaire curve en de curve voor de voor de eerste maal recirculerende indicatordeeltjes.

$$C(t) = C_1(t) * h_1(t) + C_1(t) * h_1(t) * h_2(t) * h_1(t) \quad (A.3.2)$$

$C_1(t)$  is de concentratie-tijd relatie na injectie van indicator. Verder zijn  $h_1(t)$  en  $h_2(t)$  gedefiniëerd als bij figuur 3.1. Daar bij een Laplace transformatie de convolutie-integraal in een produkt wordt getransformeerd wordt

$$LC(t) = LC_1(t) \cdot L(h_1(t)) + LC_1(t) \cdot \{Lh_1(t)\}^2 \cdot Lh_2(t) \quad (A.3.3)$$

Deze eigenschap van een Laplace transformatie bij convoluties verklaart het meermalen toegepaste gebruik hiervan voor het corrigeren voor recirculatieinvloed (zie ook paragraaf 3.2.2).



### A.3.2.2. Toepassing van Laplace transformaties bij random-walk of diffusie met drift functies (literatuuroverzicht).

Voor de diffusie met drift differentiaalvergelijking bij verschillende randvoorwaarden is in de literatuur met behulp van Laplace transformaties getracht oplossingen te vinden; exacte oplossingen voor het algemene geval worden echter niet gegeven. Alleen in extreme situaties (bijvoorbeeld axiale diffusie nul of oneindig) kunnen de oplossingen vereenvoudigd worden. In het navolgende zullen een aantal van deze benaderingen beknopt worden beschreven.

- a) Sheppard (1962) leidde op een wijze, overeenkomstig aan die zoals beschreven in appendix 2 de eerste passage tijden verdeling af in de vorm

$$F(w) = [\exp\{-(1-w)^2/\gamma^2 w\}]/\gamma\sqrt{\pi}w^{3/2} \quad (\text{A.3.4})$$

met  $w \equiv t/\mu$  ( $\mu$  = mediane of gemiddelde looptijd)

en  $\gamma = \sqrt{4/(Pe)\mu}$  met  $Pe$  = Peclet getal.

De overige parameters zijn gedefiniëerd als in formule 1.21 t/m

1.23. De Laplace transformatie van de functie A.3.4 wordt gegeven door

$$LF(w) = \exp[(2/\gamma^2)(1-\sqrt{(1-\gamma^2)s})] \quad (\text{A.3.5})$$

Voor de beschrijving van de invloed van recirculatie als gegeven in formule A.3.2 paste Sheppard de Laplace transformatie echter toe op curven, die met behulp van een seriecompartimentenmodel worden beschreven; in dat geval was de inverse transformatie met gebruik van standaardtabellen uit te voeren.

- b) Sheppard et al. (1968) beschreven experimentele indicator-dilutiecurven met behulp van formule A.3.4. Om hun aanpassingsnauwkeurigheid te verbeteren introduceerden ze, evenals in paragraaf 2.1 is

beschreven, een verschuiving van de reële tijdas t.o.v. het nulpunt van de verdeling ("shifted" of verschoven random walk).

De primaire indicator-dilutiecurve wordt via correctie voor recirculatie bepaald (paragraaf 3.2.2).

Bij correctie van deze laatste curve voor de vervorming door het monsternamesysteem wordt uitgegaan van de Laplace transformatie van de convolutie van de verschoven EPT verdeling en een empirische dispersiefunctie, bepaald voor de afzuigcatheter en de meetcuvette.

$$Lf(t) = \vartheta_{\text{exp}} = \vartheta_{\text{prim}} \cdot \vartheta_{\text{cath}} \quad (\text{A.3.6})$$

met  $f(t)$  = met de EPT aanpassing verkregen genormeerde primaire tijd-concentratiecurve

$\vartheta_{\text{exp}}$  = Laplace getransformeerde van deze curve

$\vartheta_{\text{prim}}$  = Laplace getransformeerde van de primaire curve, na correctie voor de invloed van monsternamesysteem en meetcuvette

$\vartheta_{\text{cath}}$  = Laplace getransformeerde voor de catheter-cuvette dispersiefunctie.

Bij een niet te grote vervorming voor het catheter-cuvette systeem kunnen  $\vartheta_{\text{prim}}$  evenals  $\vartheta_{\text{exp}}$  als Laplace getransformeerden van een verschoven EPT verdeling worden beschouwd. Bij substitutie van achtereenvolgens drie geschikt gekozen s-waarden in formule A.3.5 ontstaan bij het nemen van de logaritmen in linker en rechter lid drie vergelijkingen waaruit de drie random walk parameters van de gecorrigeerde curve als enige onbekenden kunnen worden berekend.

- c) Levitt (1972) berekende de concentratie in de capillaire uitstroomopening van een Krogh cylinder; deze concentratie werd beschouwd als de gemiddelde concentratie in capillair en weef-

selfase bij de uitstroomopening. De dispersie voor de gemiddelde radiale concentratie in capillair en weefselfase als functie van de axiale afstand in de Krogh cylinder werd verondersteld bepaald te worden door één dispersiefactor (zie paragraaf 7.4.1; de analyse van Aris). Levitt berekende de concentratie-tijd relatie aan de uitgang na een stapvormige concentratieverandering aan de ingang van de Krogh cylinder. Hij loste de differentiaalvergelijkingen voor de concentratie in capillair en weefselfase op met behulp van Laplace transformaties; er werd echter geen exacte inverse transformatie maar een numerieke benadering hiervan uitgevoerd. Een exacte transformatie was mogelijk in de volgende gevallen

1. axiale diffusie nul; permeabiliteit van de capillair wand en radiale diffusie oneindig groot: De stapvormige ingangsfunctie wordt onvervormd aan de uitgang van de Krogh cylinder gedetecteerd.
  2. Radiale diffusie en permeabiliteit van de capillairwand oneindig groot; axiale diffusie oneindig: Een stapvormige ingangsfunctie gaf een enkelvoudig exponentiële concentratie-toename in de uitstroomopening van het systeem dat zich in dit geval gedroeg als één compartiment. Deze oplossing was identiek aan die van Perl en Chinard (1968; zie paragraaf 7.4.3) voor  $\lambda = Pe = 0$ .
- d) Perl en Chinard (1968) namen zoals in paragraaf 7.4.3. is beschreven in een capillair uitwisselingssegment een oneindig snelle radiale diffusie-equilibratie aan en konden zodoende de gemiddelde radiale concentratie als functie van tijd en plaats in het segment beschrijven met één differentiaalvergelijking. Bij de randvoorwaarde dat er geen diffusiegradiënt over het uitlaatoppervlak aanwezig was werd een uitdrukking bepaald voor de Laplace getransformeerde concentratiefunctie bij de veneuze uitstroomopening.

Ook Perl en Chinard voerden geen exacte inverse transformatie uit. Zij gaven twee soorten oplossingen voor de inverse transformatie die beiden uit reeksen bestaan. Een golfvorm reeks was geschikt voor kleine  $t$ , voor grotere  $t$  waarden was een exponentiële reeks bruikbaar. De exponentiële reeks naderde tot een enkelvoudige  $e$  macht voor  $Pe = \lambda \rightarrow 0$ . De golfvorm gaf voor  $Pe = \lambda \rightarrow \infty$  een on-  
vervormde passage van een ingangssignaal door het capillaire uitwisselingssegment.

De conclusie uit bovenstaande gegevens is dat voor zover na te gaan een exacte inverse Laplace transformatie voor alle  $\lambda$  of  $Pe$  waarden bij de oplossing van een diffusie met drift differentiaal-vergelijking in bovenstaande situaties niet mogelijk was. Dit geldt dan zeker voor de beoordeling van convoluties van op deze modellen gebaseerde verdelingen van looptijden. Met behulp van cumulanten is dit wel in goede benadering uit te voeren.

### A.3.3. Toepassing van cumulanten

#### A.3.3.1. Inleiding.

Bij de bepaling van momenten van een kansdichtheidsfunctie kan uitgegaan worden van de navolgende integraal

$$M(q) = \int_{-\infty}^{\infty} e^{qx} f(x) dx \quad (A.3.7)$$

met  $M(q)$  = momentgenererende functie

$f(x)$  = kansdichtheidsfunctie

$q$  = arbitraire constante.

Als  $f(x)$  een ongenormeerde kansdichtheidsfunctie voor een looptijdenverdeling voorstelt wordt de ondergrens van de integraal nul.

Ontwikkeling van  $e^{qx}$  in een Taylorreeks geeft

$$\begin{aligned} M(q) &= \int_0^{\infty} \left( 1 + qx + \frac{(qx)^2}{2!} + \dots \right) f(x) dx \\ &= 1 + \mu_1 q + \mu_2 \frac{q^2}{2!} + \dots \end{aligned} \quad (A.3.8)$$

met  $\mu_n$  gelijk aan het  $n^o$  moment van  $f(x)$  gedefinieerd volgens

$$\mu_n = \int_0^{\infty} x^n f(x) dx \quad (A.3.9)$$

Hieruit volgt dan

$$\mu_n = \left[ \frac{d^n M(q)}{dq^n} \right]_{q=0} \quad (A.3.10)$$

Sheppard (1962) berekent door directe bepaling van de integraal A.3.9 de momenten voor een EPT verdeling. Wise (1966) berekende met behulp van de momentgenererende functie de momenten voor de EPT en LDRW verdeling.

Voor een convolutie ( $f(z)$ ) van twee functies ( $f(x)$  en  $f(y)$ ) geldt evenals bij de Laplace transformatie

$$M_z(q) = M_x(q) \cdot M_y(q) \quad (A.3.11)$$

Uit deze vergelijking volgt, dat

$$\log M_z(q) = \log M_x(q) + \log M_y(q) \quad (A.3.12)$$

Wordt de logarithme van een momentgenererende functie in een

Taylorreeks ontwikkeld dan kunnen de termen met de factoren  $\frac{q^n}{n!}$  worden samengevoegd. De coëfficiënten behorend bij deze termen worden cumulanten genoemd. Deze cumulanten zijn via ongecompliceerde functies gerelateerd aan de momenten van de verdelingen. Uit formule A.3.12 is in te zien dat de cumulanten voor een term  $\frac{q^n}{n!}$  in de convolutie de som zijn van dezelfde cumulanten voor de samenstellende verdelingen. Dit geeft een directe mogelijkheid om via de sommering van de cumulanten de momenten van het resultaat van een convolutie te bepalen. Uit de onderlinge relatie tussen deze momenten is te bepalen in hoeverre de convolutie voldoet aan een gespecificeerde verdeling. Een rekenkundig tijdrovende procedure om de cumulanten te bepalen is onder andere beschreven door Kendall (1958).

$$\text{Als } \log M(q) \equiv k_1 q + \frac{k_2 q^2}{2!} + \dots + \frac{k_r q^r}{r!} \quad (\text{A.3.13})$$

met  $k_1, \dots, k_r$  cumulanten dan geldt met behulp van A.3.8 dat

$$\exp(k_1 q + \dots + \frac{k_r q^r}{r!}) = 1 + \mu_1 q + \dots + \frac{\mu_r q^r}{r!} \quad (\text{A.3.14})$$

met  $\mu_1, \dots, \mu_r$  momenten van de verdeling.

Het uitdrukken van het linkerlid van de vergelijking A.3.14 in het produkt van enkelvoudige e-machten, de reeksontwikkeling hiervan, de vermenigvuldiging van de afzonderlijke termen en het samennemen van de termen met de factor  $q$ ,  $\frac{q^2}{2!}$  resp  $\frac{q^r}{r!}$  geeft een verband tussen de momenten en de cumulanten.

Wise (1971) geeft een snellere en minder rekentijd vergende procedure om cumulanten en momenten aan elkaar te relateren.

Wordt uitgegaan van

$$K(q) = \log M(q) \quad (\text{A.3.15})$$

dan is

$$M'(q) = M(q)K'(q) \quad (\text{A.3.16})$$

$$M''(q) = M(q)K''(q) + M'(q)K'(q) \text{ etc.} \quad (\text{A.3.17})$$

Daar  $M(q)$  een machtreeks voorstelt met de  $\mu_n$  als coëfficiënten van  $\frac{q^n}{n!}$  wordt bij nulstellen van  $q \rightarrow M(0) = 1$  en  $K(0) = 0$ .  
 Uit A.3.16 volgt dan dat

$$\mu = k_1 \quad (\text{A.3.18})$$

$$\text{Uit A.3.17 volgt } \mu_2 = k_2 + k_1\mu_1 \quad (\text{A.3.19})$$

$$\text{en verder } \mu_3 = k_3 + 2k_2\mu_1 + k_1\mu_2 \text{ etc.} \quad (\text{A.3.20})$$

met binomiale coëfficiënten.

A.3.3.2. Gebruik van cumulanten bij de convolutie van LDRW verdelingen.

Wise (1966) berekende de cumulanten voor de LDRW en EPT verdeling.  
 Voor de LDRW verdeling zijn de eerste vier als volgt:

$$k_1 = \frac{\mu}{\lambda} (\lambda+1) \quad (\text{A.3.21})$$

$$k_2 = \frac{\mu^2}{\lambda^2} (2+\lambda) \quad (\text{A.3.22})$$

$$k_3 = \frac{\mu^3}{\lambda^3} (8+3\lambda) \quad (\text{A.3.23})$$

$$k_4 = \frac{\mu^4}{\lambda^4} (48+15\lambda) \quad (\text{A.3.24})$$

met  $\mu$  en  $\lambda$  als gedefinieerd bij formule 2.1 (mediane looptijd en scheefheidsfactor.).

Om de nauwkeurigheid te beoordelen waarmee een convolutie van twee LDRW verdelingen aan deze verdeling kan worden aangepast kan de volgende procedure worden gevolgd:

1. De  $k_{1,c}$  en  $k_{2,c}$  ( $k_1$  en  $k_2$  waarden behorende bij het resultaat van de convolutie) kunnen bepaald worden door sommatie van de  $k_1$  respectievelijk de  $k_2$  waarden van de samenstellende functies.

$$k_{1,c} = k_{1,1} + k_{1,2} \quad (\text{A.3.25})$$

$$k_{2,c} = k_{2,1} + k_{2,2} \quad (\text{A.3.26})$$

Met behulp van  $k_{1,c}$  en  $k_{2,c}$  wordt het eerste en tweede moment en daarmee gemiddelde en variantie van de verdeling na de convolutie gedefinieerd, daar

$$\mu_1 = k_1 \quad (\text{A.3.27})$$

$$\text{variantie} = (\text{sd})^2 = \overline{t^2} - \overline{t}^2 \quad (\text{A.3.28})$$

$$\text{zodat met A.3.18 } (\text{sd})^2 = \mu_2 - \mu_1^2 = k_2 + k_1^2 - k_1^2 = k_2 \quad (\text{A.3.29})$$

2. Uit deze  $k_{1,c}$  en  $k_{2,c}$  waarde volgt een  $\lambda$  en  $\mu$  waarde voor een LDRW verdeling met de uit het bovenstaande volgende gemiddelde waarde en variantie.
3. De overige cumulanten  $k_{3,c} \dots k_{n,c}$  kunnen nu berekend worden via  $(k_{3,1} + k_{3,2}) \dots (k_{n,1} + k_{n,2})$ .  
De op deze wijze berekende cumulanten kunnen vergeleken worden met de cumulanten behorende bij de LDRW verdeling met  $\lambda$  en  $\mu$



als in 2. berekend.

4. De aanpassingsnauwkeurigheid kan via de verschillen in de twee series cumulanten (vanaf  $k_3$ ) als berekend onder 3. worden beoordeeld.

De berekening kan worden geïllustreerd aan een voorbeeld zoals weergegeven in paragraaf 8.3.2. (tabel 8.1) voor de convolutie van een LDRW verdeling met respectievelijk  $\lambda = 2$ ,  $\mu = 4$  en  $\lambda = 4$ ,  $\mu = 20$ .

Tabel A.3.1. geeft de eerste 4 cumulanten voor deze functies en

Gegevens curve	$k_1$	$k_2$	$k_3$	$k_4$
$\lambda=2, \mu=4$	6	16	112	1248
$\lambda=4, \mu=20$	25	150	2500	67500
na convolutie	31	166	2612	68748
LDRW verd. met $k_{1,c}$ en $k_{2,c}$	31	166	2520	62427

Tabel A.3.1. Vergelijking van de eerste vier cumulanten van de convolutie van twee LDRW verdelingen met de LDRW aanpassing op basis van de  $k_1$  en  $k_2$  waarde na de convolutie.

voor de convolutie, terwijl tevens de  $k_{3,c}$  en  $k_{4,c}$  zijn gegeven zoals berekend uit  $k_{1,c}$  en  $k_{2,c}$  bij aanname van de functie na de convolutie als een LDRW verdeling.

De berekening kan als volgt vereenvoudigd worden:

Voor een LDRW verdeling geldt dan

$$\frac{k_2}{k_1^2} = \frac{2+\lambda}{(\lambda+1)^2} = \frac{1}{\lambda+1} + \frac{1}{(\lambda+1)^2} = P \quad (\text{A.3.30})$$

bij 
$$u = \frac{1}{(\lambda+1)} \quad (\text{A.3.31})$$

wordt 
$$u = 0,5(\sqrt{1+4P}-1) \quad (\text{A.3.32})$$

Hieruit is  $\lambda_c$  en met behulp van  $k_{1,c}$  ook  $\mu_c$  te bepalen voor een LDRW verdeling met cumulanten  $k_{1,c}$  en  $k_{2,c}$ . De verdere cumulanten voor deze LDRW verdeling zijn nu ook te berekenen.

Het blijkt dat de  $k_{3,c}$  en  $k_{4,c}$  van de verdeling na de convolutie hoger zijn dan die voor de LDRW verdeling.

In figuur A.3.1 is de verdeling na de convolutie, zoals bepaald in paragraaf 8.3.1 weergegeven tegelijkertijd met de LDRW verdeling met cumulanten  $k_{1,c}$  en  $k_{2,c}$  als in tabel A.3.1.

#### A.3.4. Discussie en conclusies.

Het blijkt dat de ordinatwaarden voor de verdeling na convolutie ver in de staart iets groter zijn dan die voor de LDRW verdeling, berekend uit de eerste 2 cumulanten (figuur A.3.1). Dit is ook in te zien met behulp van vergelijking A.3.10.

$$\mu_3 = \int_0^{\infty} t^3 f(t) dt = k_3 + 2k_2\mu_1 + k_1\mu_2 \quad (\text{A.3.33})$$

Voor  $k_2$ ,  $k_1$ ,  $\mu_1$  en  $\mu_2$  zoals geldend voor een LDRW verdeling zal een enigszins te hoge  $k_3$  waarde betekenen dat het derde moment voor de verdeling na convolutie iets te hoog is.

Daar de tijd hier in de derde macht voorkomt kan dit al door een geringe afwijking in de staart van de curve veroorzaakt worden.

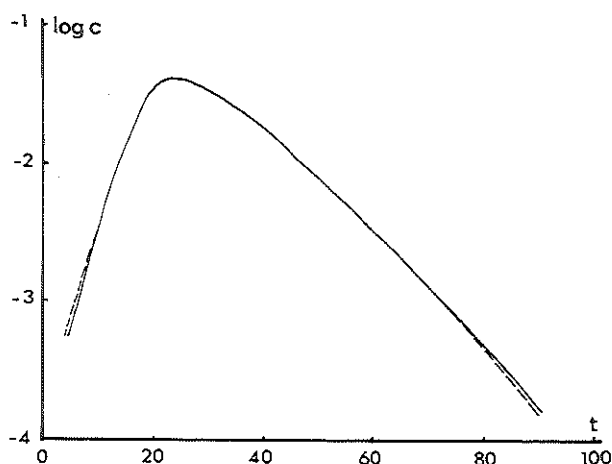


Fig.A.3.1. Semilogarithmische presentatie van de verdeling, verkregen na numerieke convolutie van de LDRW verdelingen met respectievelijk  $\lambda=2$ ,  $\mu=4$  en  $\lambda=4$ ,  $\mu=20$  (—); bovendien is de LDRW verdeling aangegeven die een gelijke eerste en tweede cumulant bezit als bovenstaande verdeling (----).

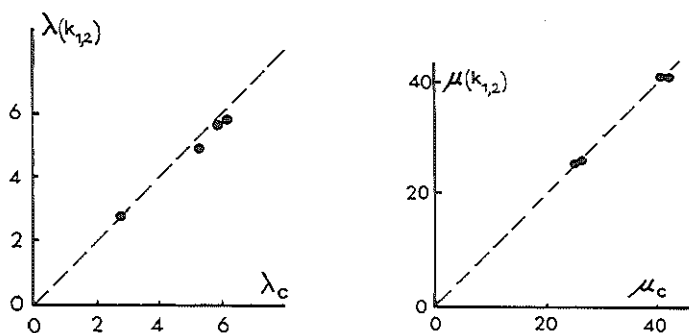


Fig.A.3.2. Relatie tussen respectievelijk de LDRW parameters  $\lambda$  en  $\mu$  verkregen na

- 1) LDRW aanpassing van de resultaten van de numerieke convoluties uit paragraaf 8.3.2 (index c).
- 2) Gebruikmaking van de sommatie van de eerste twee cumulanten van de samenstellende functies en beschouwing van de verdeling na de convolutie als een LDRW verdeling (index  $k_{1,2}$ ). ----; identiteitslijn.

Figuur A.3.2 geeft de  $\lambda$  en  $\mu$  waarden zoals verkregen na de LDRW aanpassing, uitgevoerd op een wijze zoals in hoofdstuk II beschreven, van het resultaat van de numerieke convoluties in paragraaf 8.3.2 (tabel 8.1); Deze waarden zijn uitgezet tegen die zoals verkregen uit de  $k_{1,c}$  en  $k_{2,c}$  waarden zoals in het voorafgaande beschreven.

Er blijkt een goede overeenstemming tussen de op beide manieren bepaalde  $\lambda$  en  $\mu$  waarden te zijn.

De conclusies uit de berekeningen in het voorafgaande geven een bevestiging van die uit paragraaf 8.3.4:

- 1) Bij de convolutie van LDRW verdelingen is de resulterende verdeling bij goede benadering ook als LDRW verdeling te beschrijven. De convolutie blijkt alleen in de staart iets grotere frequenties voor de bijbehorende looptijden te geven.
- 2) Met behulp van cumulanten is op een snelle en eenvoudige manier een convolutie van twee LDRW verdelingen uit te voeren.

## SUMMARY IN ENGLISH

### Chapter I.

Measurements of flow and volume in parts of the circulation can be based on various physical principles. The dispersion of indicator in a drifting solute is the basis for an indicator-dilution approach. Since the recirculation of indicator perturbs the descending limb one needs an adequate method for extrapolating the probability distribution function of transit times from the available information contained in the curve.

So far the greatest popularity has been enjoyed by the semi logarithmic approach; the descending limb of every unperturbed indicator dilution curve is believed to be an exponential function of time. From the so obtained primary curve the area and mean transit time can be calculated.

Some investigators draw attention to probability distribution functions which show a similarity to a large range of dilution curves e.g. the log-normal distribution and the gamma function. In this thesis the application is described of stochastic models which are related to random walk with drift or diffusion with drift processes.

Experimentally two special fields of application are investigated; the interpretation of curves on which random noise is superimposed and those of which the descending limb is already disturbed in the upper part of the curve. The stochastic and semi-log approach are compared with respect to the accuracy of the estimation of area and mean transit time from the curves.

### Chapter II.

For fitting probability distribution functions quickly to the data one needs

a computer. If a terminal is available in a cardiopulmonary laboratory it is important that the analysis of curves should be easy and not too time consuming. The local density random walk (LDRW) function is chosen because it appears to give a good fit to a great variety of curves. Four parameters have to be estimated; the area under the curve ( $\alpha$ ), a skewness parameter ( $\lambda$ ), the transit time of the median particle ( $\mu$ ) and the zero time of the distribution as related to the real time axis ( $T_0$ ).

A Gauss Newton subroutine, which is available as a standard routine for non linear least squares fitting, has been proved to be very satisfactory for the fitting procedure; another subroutine is described which enables to calculate easily the starting values for the Gauss Newton procedure.

### Chapter III.

Often experimentally obtained curves must be truncated in the upper part of their descending limbs. The place of truncation is determined by the occurrence of the recirculation and influenced by the distance between the place of injection and that of sampling. In this chapter it is shown that the LDRW fit can give reliable estimates of the area of the primary curve even when the semi log extrapolation gives large overestimations.

However in curves with a small  $\lambda$  value ( $\lambda < 2$ , i.e. curves with a "wash out" pattern) the accuracy of the two methods can be considered as equal. Theoretically this is shown in LDRW distributions with decreasing skewness (increasing  $\lambda$ ). A plot of the logarithm of this function against time becomes nearly straight at a lower part of the descending limb with increasing  $\lambda$  values. The convolution principle as a fundamental approach for the estimation of the primary curve by subtraction of the recirculation

curve is described. In experimental case the procedure as described in chapter II is thought to be satisfactory for obtaining reliable estimates.

#### Chapter IV.

Noise can be superimposed on indicator-dilution curves by various physical mechanisms; radioactive tracers give Poisson fluctuations of which the amplitude is dependent on the total number of counts; discrete sampling from curves and measurements with pulsatile flow also give noise.

Analysis of the noise encountered in indicator-dilution curves described in this thesis (THO dilution curves, ascorbate dilution curves) showed that in most case the noise could be considered as random. For investigation of the effect of random noise three "open" curves from a circulation model are used. The curves had different skewnesses and could be considered as representative for a large range of experimental curves. A random number table which was checked for its "randomness" was used for producing random noise with an average deviation from the real curve of about 6% of its peak height.

From each of the three curves 20 curves were produced on which random noise was superimposed. The estimates of area and mean transit times from the real curves were compared with those from the disturbed curves. The LDRW fit and the semi-log approach were compared with respect to the accuracy of the estimates mentioned above.

It turned out that the LDRW fit was superior to the semi-log approach for both the random and the systematic error in area and mean transit time. The semi-log approach gave a positive bias in the estimates; a theoretical explanation for this bias could be given based on the statistical errors in estimating the

slope of the log linear regression line representing the semi-log extrapolation.

#### Chapter V.

If one uses the LDRW function for fitting indicator-dilution curves a theoretical paradox arises. The estimate of volume between injection and sampling site is given in this and in a diffusion with drift model by multiplying the flow by the transit time of the median particle. Many investigators prove theoretically and some investigations have given direct evidence for the use of the mean transit time (first moment of the distribution function) as the time variable of choice. No paradox occurs if the first passage time (FPT) distribution is used in the fitting procedure because in that case the median and the mean transit time are equal. The difference between the LDRW and FPT distribution is caused by the situation at the sampling site. The FPT distribution implies an absorbing barrier at this point; indicator particles are then counted once. Under the LDRW conditions particles are oscillating in the stream; the counting of some particles more than once causes a mean residence time (mean transit time) which is larger than the time needed for the volume calculations.

Probably in most experimental investigations the conditions for sampling are consistent with a FPT distribution (discrete sampling, withdrawal of blood through a cuvette). From curves in open systems it is shown that the "goodness of fit" is nearly equal for both distributions. The LDRW distribution, however, seems to be superior with respect to the goodness of fit at  $\lambda$  values  $< 1.5$ . In this range also a discrepancy occurs in the area and mean transit time estimates, the FPT distribution giving larger values. A point of discussion remains if in that case



(curves with a "wash-out" pattern) the semi-log extrapolation has to be preferred. Careful and complicated hydrodynamic studies are needed for a complete solution of the problem, mentioned above; in this thesis the LDRW distribution is used and the mean transit time from this distribution was the time variable of choice in the mean transit time calculations.

#### Chapter VI.

For the investigation of the influence of random noise in an in vivo situation 69 curves from a double-indicator-dilution study were analysed. The indicators were  $^{131}\text{I}$  albumin (intravascular) and THO (diffusing). Comparison of the semi-log and LDRW approach gave in this case (random noise due to the analytical procedure and to the use of radioactive tracers) similar results as for the in vitro curves from chapter III.

A positive bias occurred in the semi-log estimates of area and mean transit time as compared with the LDRW estimates. This bias tended to increase with decreasing  $\lambda$ .

#### Chapter VII.

Some models for capillary exchange systems from literature are described. It turned out that also for the outflow curve concerning the "diffusing" indicator the LDRW fit is an accurate approach. For small  $\lambda$  values the LDRW distribution gives a better analogy with a "wash-out" curve than the FPT approach. The quality of a model depends on the relationship of its parameters with properties of the real system. The semi-log approach gives only an ill defined time constant of the descending limb; the idea of determining a slope volume from this value is long forgotten.

The parameter  $\lambda$  of the LDRW distribution is proportional to the Peclet number (from the field of hydrodynamics). This number defines the relative contribution of transport by convection and diffusion in a system under study. From double indicator-dilution studies two different values can be expected. The very different molecular sizes of  $^{131}\text{I}$  albumin and THO and the different distribution volumes of these indicators may be reflected in the  $\lambda$  values. When comparing the relative magnitude of the  $\lambda$  values of albumin and THO as a function of the severity of the pulmonary edema (as defined by the effective filtration pressure in the lung capillaries; the critical pressure) some conclusions could be drawn. In the normal case the greater Brownian diffusion coefficient of THO gives a smaller longitudinal dispersion of THO during laminar flow and for this reason the THO curves are more symmetric than the albumin curves ( $\lambda_{\text{THO}}/\lambda_{\text{alb}} > 1$ ). With the increase of the extravascular lung-water (EVLW) the influence of the diffusion of THO in this EVLW becomes more important as a factor determining the skewness. After the transition from the normal to the edema case no values of the quotients, mentioned above greater than 1 were found. The asymptotic behaviour of the  $\lambda$  quotient in severe edema cases can possibly be explained by the change in the pressure-flow relationship in the pulmonary vascular bed; less lung water is "seen" by the diffusing indicator.

#### Chapter VIII.

The LDRW approach is less sensitive to the perturbation of the descending limb of the curves. An analysis in which this aspect is of utmost importance is the analysis of shunts in the circulation. In clinical routine the semi-log approach is used in strongly overlapping multimodal distribution functions. For an experimental investigation of the accuracy of the LDRW as

compared with the semi-log approach shunt curves with different pattern and with varying overlap were simulated in two animal experiments. The simulation was performed by double injection of known amounts of indicator (Sodium-ascorbinate) in either the same place (left ventricle) or in different (left and right ventricle) parts of the circulation.

It was shown that a large overlap has less influence on the accuracy of the LDRW "shunt" values when compared with the semi-log values. Furthermore an analysis is given of the factors which determine the accuracy of shunt estimation by the indicator-dilution technique. In this case of left  $\rightarrow$  right shunts the "shunt distribution" is the result of the convolution of an input function with a large degree of dispersion and a transferfunction as determined by the left and right heart and the pulmonary vascular bed. It is shown by a simulation of this convolution with the aid of a computer program that certainly in this case the semi-log approach can be qualified only as intuitive and qualitative.

In certain experimental cases (newborn pigs with an open foramen ovale for instance) the shunt curve cannot be considered as representing the influence of a shunt of the total circulation.

Qualitatively it is shown that the "shunt" as measured from the curve depends on the site of injection (vena cave inferior or superior) and from the degree of mixing of blood from the venae cavae before the shunt location.

A procedure is suggested for a combined oxymetric and indicator-dilution study to investigate the degree of shunting from the separate venae cavae.

## APPENDICES

### Appendix I.

A more detailed description is given of the gammafunction approach

for the interpretation of indicator-dilution curves.

A simplified routine procedure described in the literature for fitting curves with this function is explained.

## Appendix II.

Schrödinger gave a derivation of the first passage time distribution for the explanation of the movements of electrical particles in an electric field. Because the same derivation can be extrapolated to the movements of indicator particles in a stream it is given in some detail.

## Appendix III.

An indicator-dilution curve can be considered as the result of a convolution of an inputfunction (injection of indicator) with a transferfunction as determined by the physical properties of a part of the circulation. Indicator-dilution curves obtained in many different situations can be described very accurately with LDRW functions. In this appendix is shown that the use of cumulants gives an easy procedure for the calculation of the result of the convolution of two LDRW functions. Moreover, it turns out that the accuracy by which indicator-dilution curves can be fitted is only slightly decreased by the convolution.

# LITERATUURLIJST

- ABRAMOWITZ, M.A., STEGUN, I.A.:  
Handbook of mathematical functions.  
Dover publications Inc., 1965.
- ALTMAN, P.L., DITTMER, D.S.:  
Respiration and Circulation.  
Federation of American Societies for Experimental Biology,  
1971.
- ARIS, R.:  
On the dispersion of a solute by diffusion, convection and  
exchange between phases.  
Proc. Royal Soc., London, A, 252, 538-550, 1959.
- ARKEMA, C.H.:  
De bepaling van de primaire curve bij de kleurstof-verdunnings-  
methode.  
Thesis, Leiden, 1963.
- BARTELS, H., HARMS, H.:  
Sauerstoffdissoziationskurven des Blutes von Säugetieren  
Pflügers Archiv., Bd. 268, 334-365, 1959.
- BENEKEN, J.E.W., RIDEOUT, V.C.:  
The use of multiple models in cardiovascular system studies:  
Transport and perturbation methods.  
IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering, BME-15, 4,  
281-289, 1968.
- BENTIVOGLIO, L.G., MARANHAO, V., NAKHJAVAN, F.K., GOLDBERG, H.:  
Comparison of blood oximetry and the ascorbate dilution  
technique in the diagnosis of left-to-right shunts.  
Brit. Heart J., 29, 212-221, 1967.
- BERMAN, M., SHANE, E., WEISS, M.F.:  
The routine fitting of kinetic data to models; a mathematical  
formalism for digital computers.  
Biophys. J., 2, 275-287, 1962.
- BOGAARD, J.M., JANSEN, J.R.C., VERSPRILLE, A.:  
Interpretation of indicator dilution measurements as a local  
density random walk.  
Proc. 16<sup>o</sup> Federat. Verg. 1975.

- BONNER, O.D., ARISMAN, R.K.:  
Deconvolution program for non-computer scientists.  
Comp. Biol. Med., 6, 225-238, 1976.
- BRANS, J.M., SPARREBOOM, D.:  
Identificatie hersenschors doorbloedingssysteem door discrete deconvolutie.  
Rapport No. M 136, T.H.Delft, 1975.
- BRAUNWALD, E., COURNAND, A., FISHMAN, A.P.:  
Evaluation in a model of Stewart-, Hamilton- and Bradley methods for measurement of volume of vascular segments.  
Fed.Proc.Am.Physiol.Soc., 14, 17, 1955.
- BRASSARD, J.R., CORREIA, M.J.:  
A computerprogram for fitting multimodal probability density functions.  
Comp. Progr. in Biomed. 7, 1-20, 1977.
- CARTER, S.A., BAJEC, D.F., YANNICELLI, E., WOOD, E.H.:  
Estimation of left-to-right shunt from arterial dilution curves.  
J. lab. Clin. Med., 55, 77-88, 1960.
- CAUBARRÈRE, I.F., RUFF, P., DUROUX, C., GONZALES, P., DE VERNEJOUL, P., EVEN, P.:  
Nouvelle technique de mesure de l'eau tissulaire pulmonaire chez l'homme.  
Revue Franc. de Maladies Resp., 2, 81-95, 1974.
- CHINARD, F.P., ENNS, T., NOLAN, M.F.:  
Indicator-dilution studies with "diffusible" indicators.  
Circ. Res., 10, 473-490, 1962.
- CHINARD, F.P.,  
Estimation of extravascular lung water by indicator-dilution techniques.  
Circ. Res. 37, 137-145, 1975.
- CLARK, L.C., BARGERON, L.M.:  
Detection and direct recording of left to right shunts with the hydrogen electrode catheter.  
Surgery, 46, 797-804, 1959.
- COHN, J.D., DEL GUERCIO, L.R.M.:  
Clinical applications of indicator dilution curves as gamma functions.  
J.Lab. Clin. Med., 69, 675-682, 1967.

- COLEMAN, T.G., CRIDDLE, F.J.:  
Computerized analysis of indicator-dilution curves.  
J. Appl. Physiol. 28(3), 358-360, 1970.
- COTES, J.E.:  
Lung Function; assessment and application in medicine.  
Blackwell Scientific Publications, 3th ed., 1975.
- CRANE, M.G., ADAMS, R., WOODWARD, I.:  
Cardiac output measured by the injection method with use of  
radioactive material and continuous recording.  
J. Lab. Clin. Med., 47(5), 802-810, 1956.
- CREXELLS, C., CHATTERJEE, K., FORRESTER, J.S., DIKSHIT, K.,  
SWAN, H.J.C.:  
Optimal level of filling pressure in the left side of the  
heart in acute myocardial infarction.  
New England J. Med., 289, 1263-1266, 1973.
- DASKALOV, I.K., GUEORGUIEV, L.V., MATREEV, M.G.:  
A hybrid computer for indicator-dilution curves.  
Med. and Biol. Eng. en Comp., 16, 68-72, 1978.
- DAVID, A., BIRKHEAD, N.C., SWAN, H.T.C., WOOD, E.H.:  
Venous dilution curves and their application to the locali-  
zation and quantitation of left-to-right shunts in man.  
Proc. Mayo Clin., 33 (22), 562-568, 1958.
- DONALD MC, D.A.:  
The velocity of blood flow in the rabbit aorta studied with  
high speed cinematography; the occurrence of turbulent flow.  
J. Physiol., 118, 328-347, 1952.
- DONALD MC, D.A.:  
Blood flow in arteries.  
London: Edward Arnold Ltd., 1960.
- DOW, P.:  
Estimations of cardiac output and central blood volume by dye  
dilution.  
Physiol. Reviews, 36, 77-101, 1956.
- DRAPER, N.R., SMITH, H.:  
Applied regression analysis.  
New York, John Wiley and Sons, 1966.
- DUYL, W.A. VAN:  
Measurement of cerebral circulation. Physical and mathematical  
aspects in using radio-active clearance methods.  
in: Cardiovascular Physics, Vol II. D.N. Ghista, W.J. Yang,  
E. van Vollenhoven (editors), Delft, University Press, 1974.

DUYL, W.A. VAN:

Persoonlijke mededeling, 1978.

DUYL, W.A. VAN, VOLKERS, A.:

Intra-arterial gas/compartamental analysis.

Progr. nucl. med., vol. 5, 190-203; Karger, Basel, 1978.

DUYL, W.A. VAN:

II. Theory of the tracer kinetics of diffusable gases through the cerebrum.

Internal Report, dept. of biological and medical physics, medical faculty, Erasmus University Rotterdam, 1976.

DUYL, W.A. VAN:

Cerebral blood flow in the pig. A study of Xenon-133 clearance techniques.

Thesis, Rotterdam, 1977.

EFFROS, R.M.:

Small Solutes and Water in "Lung Water and Solute exchange", editor N.C. Staub, Lung Biology in Health and Disease, Vol. 7, Marcel Dekker Inc., New York, 1978.

EVANS, R.L.:

Two comments on the estimation of blood flow and central volume from dye-dilution curves.

J. Appl. Physiol. 14, 457, 1959.

FEER, Y. VAN DER:

The determination of cardiac output by the injection method. Thesis Utrecht, 1958.

PICK, A.:

Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln.

Sitzungsberichte der physikalisch-medizinischen Gesellschaft zu Würzburg, 16, 1870.

FROME, E.L.:

Graphical analysis for the three-parameter lognormal distribution .

Res.Rep. C.S. 139, Center for Cybernetic Studies, Univ. of Texas, Austin, Texas, 1973.

FROME, E.L., FREDERICKSON, E.L.:

A statistical analysis of indicator-dilution curves and an application to the real time analysis of dye-dilution curves during cardiac surgery.

Res. Rep. C.S. 140, Center for Cybernetic Studies, Univ. of Texas, Austin, Texas, 1973.



- GERST, P.H., TAYLOR, C., PETERSON, L.H.:  
Indicator recirculation as a limiting factor of indicator dilution techniques.  
Am. J. Physiol. 189(1), 191-196, 1957.
- GLASS, H.I., DE GARRETA, A.C.:  
The quantitative limitations of exponential curve fitting.  
Phys. Med. Biol. 16(1), 119-130, 1971.
- GORESKY, C.A.:  
A linear method for determining liver sinusoidal and extra-vascular volumes.  
Am. J. Physiol. 204(4), 626-640, 1963.
- GRODINS, S.F.  
Basis concepts in the determination of vascular volumes by indicator-dilution methods.  
Circ. Res. 10, 429-446, 1962.
- HAMILTON, W.F., MOORE, J.W., KINSMAN, J.M., SPURLING, R.G.:  
Simultaneous determination of the pulmonary and systemic circulation times in man and of a figure related to the cardiac output.  
Am. J. of Physiol. 84, 338-344, 1928.
- HAMILTON, W.F., MOORE, J.W., KINSMAN, J.M., SPURLING, R.G.:  
Studies on the circulation IV: Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions.  
Am. J. Physiol. 99, 534-551, 1932.
- HARINCK, E.:  
Wederzijdse beïnvloeding van de beide hartshelften en veranderingen hiervan na de geboorte.  
Thesis, Leiden, 1974.
- HARRIS, T.R., NEWMAN, E.V.:  
An analysis of mathematical models of circulatory indicator-dilution curves.  
J. Appl. Physiol. 28(6), 840-850, 1970.
- HAYS, J.R.:  
Mathematical modeling of turbulent diffusion phenomena.  
M.S. Thesis, Vanderbilt University, 1964.
- HEIKKILÄ, J., HUGENHOLTZ, P.G., TALAKIN, B.S.:  
Prediction of left heart filling pressure and its sequential change in acute myocardial infarction from terminal force of the P wave.  
Br. Heart J., 35, 142-151, 1973.
- HEISKANEN, T.  
Analogue model for the analysis of radiocardiograms.  
Cardiov. Res., 5, 268-276, 1971.

- HILL, D.W., THOMPSON, F.D., VALENTINUZZI, M.E., PATE, T.:  
The use of a compartmental hypothesis for the estimation of cardiac output from dye-dilution curves and the analysis of radio cardiograms.  
Med. Biol. Eng. Jan., 43-53, 1973.
- HOFFMAN, J.I.E.:  
Calculation of output, central volume and variance from indicator-dilution curves.  
J. Appl. Physiol. 15, 535-537, 1960.
- HOLT, J.P.:  
Estimation of the residual volume of the ventricle of the dog's heart by two indicator-dilution techniques.  
Circ. Res. 4, 187-195, 1956.
- HOOR, F. TEN:  
Bepaling van de gemiddelde bloedstroomsterkte met indicator-verdunningsmethodes.  
Thesis, Groningen, 1969.
- JANSEN, J.R.C., BOGAARD, J.M., VON RETH, E., SCHREUDER, J.J., VERSPRILLE, A.:  
Monitoring of the cyclic modulation of cardiac output during artificial ventilation.  
Proc. First Ann.Int.Symp. on computers in critical care and pulmonary medicine, Yale Un., Norwalk, U.S.A. 1979.
- JONGE, H. DE:  
Inleiding tot de medische statistiek I en II. Verhandeling van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde XLI, 1958.
- KENDALL, M.G., STUART, A.:  
The advanced theory of statistics.  
Charles Griffin and Co., London, Vol I, 1958, Vol II, 1961.
- KETY, S.S.:  
The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues.  
Pharm. Rev., 3, 1, 1951.
- KINGMA Y.J., PRONK C.N.A., SPARREBOOM D.:  
Parameter estimation of power spectra using Gaussian functions.  
Comp. Biom. Res., 9, 591-599, 1976.
- KINSMAN, J.M., MOORE, J.W., HAMILTON, W.F.:  
Studies on the circulation: I. Injection method; physical and mathematical considerations.  
Am. J. Physiol. 89, 322-330, 1929.
- KROGH, A.:  
Capillaries and oxygen in muscle.  
J. of Physiol. 52, 409-415, 1918.

- KROVETZ, L.J., GESSNER, I.H.:  
A new method utilizing indicator-dilution technics for estimation of left-to-right shunts in infants.  
Circ. 2, 772-777, 1965.
- KUIKKA, J., LEHTOVIRTA, P., KUIKKA, E., REKONEN, A.:  
Application of the modified gamma function to the calculation of cardio-pulmonary blood pools in radiocardiography.  
Phys. Med. Biol. 19(5), 692-700, 1974.
- LANDSMAN, M.L.J., KWANT, G., MOOK, G.A., ZIJLSTRA, W.G.:  
Determination of ejection fraction and end-diastolic volume from left ventricular dye and thermal wash-out curves.  
Proc. 15 Fed. Verg., Nijmegen 1974.
- LAWSON, H.C.:  
The volume of blood: a critical examination of methods for its measurement.  
Handbook of Physiology, section 2 (Circulation), Vol I, Chapter 3, American Physiological Society, 1962.
- LEVITT, D.G.:  
Capillary-tissue exchange kinetics: an analysis of the Krogh cylinder model.  
J. Theor. Biol. 34, 103-124, 1972.
- LEWI, P.:  
Areas under thermal-dilution curves, assuming log-normal distribution.  
Am. J. Physiol. 207(1), 144-148, 1964.
- LUZ, P.L. DA, SHUBIN, H., WEIL, M.H., JACOBSON, E., STEIN, L.:  
Pulmonary edema related to changes in colloid osmotic and pulmonary artery wedge pressure in patients after acute myocardial infarction.  
Circ. 51, 350-357, 1975.
- MARSHALL, R.J., WANG, Y., SHEPHERD, J.T.:  
Components of the "central" blood volume in the dog.  
Circ. Res., 8, 93-99, 1960.
- MARSHALL, R.J., SHEPHERD, J.T.:  
Interpretation of changes in "central" blood volume and slope volume during exercise in man.  
J. Clin. Invest. 40, 375-385, 1961.
- MASERI, A., COLDINI, P., PERMUTT, S., ZIERLER, K.L.:  
Frequency function of transit times through dog pulmonary circulation.  
Circ. Res., 26, 527-543, 1970.
- MEIER, P., ZIERLER, K.L.:  
On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume.  
J. Appl. Physiol. 6, 731-745, 1954.

- MELLOR, J.W.:  
Higher mathematics for students of chemistry and physics.  
Dover publications, Inc., fourth ed., 1912.
- MESSERLI, F.H., DE SEPIBUS, G., WEBER, J.W., GURTNER, H.P.:  
Quantitative Evaluation des links-rechts Shunts mit Farbstoff-  
verdünnungsmethoden.  
Z. für Kardiologie, 63, 560-573, 1974.
- MIHRAM, G.A.:  
Simulation. Statistical foundations and methodology.  
Acad. Press, N.Y., London, 1972.
- MILNOR, W.R., JOSÉ, A.D.:  
Distortion of indicator-dilution curves by sampling systems.  
J. Appl. Physiol. 15, 177-180, 1960.
- MOOK, G.A.:  
Direkte oxymetrie tijdens hartcatheterisatie.  
Thesis, Groningen, 1959.
- MOOK, G.A., ZIJLSTRA, W.G.:  
Quantitative evaluation of intracardiac shunts from arterial  
dye dilution curves; demonstration of very small shunts.  
Acta Med. Scand., 170, fasc. 6, 703-715, 1961.
- NEWMAN, E.V., MERRELL, M., GENECIN, A., MONGE, C., MILNOR, W.R.,  
MC KEEFER, W.P.:  
The dye dilution method for describing the central circulation;  
an analysis of factors shaping the time-concentration curves.  
Circ., 6, 735-746, 1951.
- NIE, C.J. VAN, VERSPRILLE, A., GIESBERTS, M.A.H., RIEDSTRA, J.W.,  
BENEKEN, J.E.W., ROHMER, J.:  
Functional behavior of the foramen ovale in the newborn piglet.  
Europ. J. Physiol. 314-315, 154, 1970.
- NIE, C.J. VAN, STULC, J., VERSPRILLE, A.:  
Right to left shunt through the foramen ovale of newborn pigs.  
Europ. J. Physiol. 318, 269, 1970.
- NORWICH, K.H., ZELIN, S.:  
The dispersion of indicator in the cardio pulmonary system.  
Bull. Math. Bioph. 32, 25-43, 1970.
- NORWICH, K.H.:  
Molecular dynamics in biosystems.  
Pergamon press, 1977.

- OESEBURG, B., MEYER, E., STUTTERHEIM, J., ZIJLSTRA, W.G.:  
Quantitative evaluation of circulatory left-to-right shunts  
by ascorbate dilution using a single venous catheter for  
injection and measurement.  
Cardiovasc. Res., 3, 235-240, 1969.
- OESEBURG, B.:  
Registratie van ascorbinaatverdunningscurven en van veranderingen  
in  $PO_2$  en bloedstroomsnelheid met onbedekte gepolariseerde Pt-  
electrodes.  
Thesis, Groningen, 1969.
- OLLONGREN, A.:  
Numerieke wiskunde voor pre-kandidaten.  
Kollegediktaat, R.U.Leiden, 1971.
- OLTHOF, G.K.A.:  
Measurements of R→L shunts in the lungs and the heart.  
Thesis, Leiden, 1960.
- OSTROWSKI, A.M.:  
Solution of equations and systems of equations.  
Academic Press, New York, 1966.
- PERL, W., CHINARD, F.P.:  
A convection-diffusion model of indicator transport through an  
organ.  
Circ. Res., 22, 273-298, 1968.
- PRONK, C.N.A.:  
Informatiereductie van EEG spectra.  
Afstudeerverslag M 125, afdeling Elektrotechniek, T.H. Delft, 1975.
- REUL, H., TESCH, B., SCHOENMACKERS, I., EFFERT, S.:  
Hydromechanical simulation of systemic circulation.  
Med. Biol. Eng., 12(4), 431-437, 1974.
- ROBERTS, G.W., LARSON, K.B., SPAETH, E.E.:  
The interpretation of mean transit time measurements for multi-  
phase tissue systems.  
J. Theor. Biol., 39, 447-475, 1973.
- ROUGHTON, F.J.W.:  
The average time spent by the blood in the human lung capillary.  
Am.J. Physiol., 143, 621-633, 1945.

- SAMPSON, P.F.:  
Non linear least squares fitting with the Gauss-Newton method.  
Biomedical computer programs, BMD X 85, Univ. Cal. Press, 1975.
- SAUMON, G., GEORGES, R.:  
Traitement des courbes d'indicateurs multiples par la fonction  
"gamma".  
Bull. Physio-path. Resp., 10, 163-175, 1974.
- SCHAPER, W.K.A., KHONNEUX, R., BOGAARD, J.M.:  
Über die kontinuierliche Messung des Sauerstoffdrucks im venösen  
Coronarblut.  
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.u.Pharmak., 245, 383-389,  
1963.
- SCHLANT, R.C., NOVACK, P., KRAUS, W.L., MOORE, C.B., HAYNES, F.W.,  
DEXTER, L.:  
Determination of central blood volume. Comparison of Steward  
Hamilton method with direct measurements in dogs.  
Am. J. Physiol. 196(3), 499-501, 1959.
- SCHLOSSMACHER, E.L. WEINSTEIN, H., LOCHAYA, S., SHAFFER, A.B.:  
Perfect mixers in series model for fitting veno-arterial  
indicator-dilution curves.  
J. Appl. Physiol. 22(2), 327-332, 1967.
- SCHRÖDINGER, E.:  
Zur Theorie der Fall-und Steigversuche an Teilchen mit  
Brownscher Bewegung.  
Phys. Zsch. 16(16), 289-295, 1915.
- SELBY, M.:  
Handbook of tables for mathematics.  
CRC Press Inc., 1975.
- SHEPPARD, C.W., SAVAGE, L.J.:  
The random walk problem in relation to the physiology of  
circulatory mixing.  
Phys. Rev., 83, 489-490, 1951.
- SHEPPARD, C.W., MARSHALL, P.D., JONES, P., MURPHY, E.L.:  
Shapes of indicator-dilution curves obtained from physical and  
physiological labyrinths.  
Circ. Res. 9, 936-944, 1961.
- SHEPPARD, C.W.:  
Basic principles of the tracer method.  
New York, John Wiley and Sons, 1962.

- SHEPPARD, C.W., UFFER, M.B., MERKER, P.C., HALIKAS, G.:  
Circulation and recirculation of injected dye in the anesthetized dog.  
J. Appl. Physiol. 25(5), 610-618, 1968.
- SHEPPARD, C.W., UFFER, M.B.:  
Stochastic models for tracer experiments in the circulation:  
II. serial random walks.  
J. Theor. Biol. 22, 188-207, 1969.
- SITTEL, C.N., THREADGILL, W.D., SCHNELLE, K.B.:  
Longitudinal dispersion for turbulent flow in pipes.  
Ind.Eng.Chem.Fund., 7(1), 39-43, 1968.
- SMITH, S.J., HAGEMEIJER, F., GERBRANDY, J., ESSEVELD, M.R.:  
The significance of colloid osmotic pressure and pulmonary capillary wedge pressure in pulmonary edema secondary to acute myocardial infarction.  
Neth. J. Med., 19, 118-126, 1976.
- SMITH, S.J., BOGAARD, J.M., RIJCKMANS, H.J.D., BOS, G., HESSE, C.J., HAGEMEIJER, F.:  
Indices voor longoedeem.  
Acta tuberc. pneumol. belg., 68(4), 351-368, 1977.
- SPARLING, C.M.:  
Registratie en kwantitatieve interpretatie van kleurstof verdunningscurven, verkregen door reflectiemeting in rood of infrarood licht.  
Thesis, Groningen, 1961.
- SPIECKERMANN, P.G., BRETSCHNEIDER, H.J.:  
Vereinfachte quantitative Auswertung von Indikatorverdünnungskurven.  
Archiv für Kreislaufforschung, 55 (3-4), 211-281, 1968.
- STARMER, C.F., CLARK, D.O.:  
Computer computations of cardiac output using the gamma function.  
J. Appl. Physiol., 28(2), 219-220, 1970.
- STAUB, N.C.:  
Pulmonary edema.  
Physiol. Rev., 54(3), 678-811, 1974.
- STEPHENSON, J.L.:  
Theory of measurements of blood flow by dye dilution technique.  
IRE Trans. Med. El., 82-88, 1958.

- STEWART, G.N.:  
 Researches on the circulation time and on the influences which affect it. IV. The output of the heart.  
 J. Physiol., 22, 159-173, 1897.
- STOW, R.W., HETZEL, P.S.:  
 An empirical formula for indicator-dilution curves as obtained in human beings.  
 J. Appl. Physiol., 7, 161-167, 1954.
- STUTTERHEIM, J.:  
 De betekenis van de ascorbinaat-verdunningsmethodes voor de opsporing en kwantitatieve bepaling van shunts bij kinderen met hartgebreken.  
 Thesis, Groningen, 1969.
- SWAN, H.J.C., GANZ, W., FORRESTER, J.S., MARCUS, H., DIAMOND, G., CHONETTE, D.:  
 Catheterisation of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter.  
 N. Engl. J. Med., 283, 447-451, 1970.
- TAYLOR, G.:  
 Dispersion of soluble matter in solvent flowing slowly through a tube.  
 Proc. Roy. Soc. (London), A.219, 186-203, 1953.
- TAYLOR, G.:  
 The dispersion of matter in turbulent flow through a pipe.  
 Proc. Roy. Soc. (London), A.223, 446-468, 1954.
- THOMPSON, H.K., STARMER, C., WHALEN, R.E., MC INTOSH, H.D.:  
 Indicator transit time considered as a gamma variate.  
 Circ. Res., 14, 502-515, 1964.
- UHRENHOLDT, A., RYGG, I., ENGELL, H.C.:  
 Pre- and post-operative dye dilution curves in operations for intra-cardiac and pulmonary shunts.  
 Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg., 1, 151-160, 1967.
- VALENTINUZZI, M., VALENTINUZZI, M.E., POSCY, J.A.:  
 Fast estimation of the dilution curve area by a procedure based on a compartmental hypothesis.  
 J. Ass. Adv. Med. Instr., 6 (5), 335-343, 1972.
- VERSPRILLE, A., SOETEMAN, D.W., STULC, J., NIE, C.W. VAN:  
 Flow resistance of the foramen ovale in newborn pigs.  
 Europ. J. Physiol., 318, 269, 1970.



- VICTORIA, B.E., GESSNER, I.H.:  
A simplified method for quantitating left-to-right shunts from arterial dilution curves.  
Circ. 51, 530-534, 1975.
- WEIBEL, E.R.:  
Morphometry of the human lung.  
Berlin, Springer Verlag, 1963.
- WEST, J.B.:  
Ventilation, blood flow and gas exchange.  
Blackwell Scientific Publications, 2nd. ed. 1970.
- WIBERG-JØRGENSEN, F., UHRENHOLDT, A., LAURIDSEN, P.:  
Five cases of re-operated residual shunts diagnosed by pre-operative dye-dilution curves.  
Scand. J. Thor. Cardio. Surg., 8, 52-55, 1974.
- WISE, M.E.:  
Tracer-dilution curves in cardiology and random walk and log normal distributions.  
Acta Physiol. Pharmacol. Neerl., 14, 175-204, 1966.
- WISE, M.E.:  
The geometry of log-normal and related distributions and an application to tracer-dilution curves.  
Stat. Neerl. 20(1), 119-142, 1966.
- WISE, M.E.:  
Skew probability curves with negative powers of time and related to random walks in series.  
Stat. Neerl. 25(3), 159-180, 1971.
- WISE, M.E.:  
Skew distributions in biomedicine including some with negative powers of time.  
In: Statistical distributions in scientific work, vol. II, model building and model selection: Publ. by Reidel, 1975.
- WOOD, E.H., SWAN, H.J.C.:  
Definition of terms and symbols for description of circulatory indicator-dilution curves.  
J. Appl. Physiol., 6, 797-799, 1954.
- WOOD, E.H., SWAN, H.J.C., MARSHALL, H.W.:  
Technic and diagnostic applications of dilution curves recorded simultaneously from the right side of the heart and from the arterial circulation.  
Staff meetings of the Mayo Clinic, 33(22), 536-553, 1958.

ZIERLER, K.L.:

Theoretical basis of indicator-dilution methods for measuring flow and volume.

Circ. Res. 10, 393-407, 1962.

ZIERLER, K.L.:

Circulation times and the theory of indicator-dilution methods for determining blood flow and volume.

Handbook of Physiol., Section 2 (Circulation), Vol 1, ch. 18, American Physiol. Society, 1962.

## Verantwoording

Zonder de bijdragen en adviezen van een groot aantal personen zou dit proefschrift niet tot stand zijn gekomen. De beschreven toepassingen van het gebruik van random walk modellen zijn gebaseerd op het in vele publicaties beschreven theoretische onderzoek van M.E. Wise D.SC.; hij heeft ook het gehele onderzoek als mentor kritisch en stimulerend begeleid. De modelproeven zijn in samenwerking met H.E. Davids, cardioloog, uitgevoerd op het arbeidsfysiologisch laboratorium van de Rijksuniversiteit te Leiden (Hoofd H.W.H. Weeda, Cardioloog). Het grootste deel van het proefschrift is onder leiding van Prof.Dr. A. Versprille bewerkt op het pathofysiologisch laboratorium van de afdeling Longziekten (hoofd afdeling Longziekten Prof.Dr. C. Hilvering) van de Erasmus universiteit te Rotterdam (EUR).

De dubbele indicator-dilutiecurven ter bepaling van het extravasculaire longwater zijn verkregen tijdens een onderzoek naar de meest bruikbare indices voor longoedeem. De projectleider van dit onderzoek was Dr. S.J. Smith (EUR, afdeling Interne Geneeskunde I) terwijl hier bovendien aan meewerkten H.J.D. Rijkmans, Mejuffrouw G. Bos en Drs. C.J. Hesse (EUR, afdeling Interne Geneeskunde I) en Dr. F. Hagemeijer (EUR, afdeling Thoraxcentrum).

In de verschillende stadia van het onderzoek werd voor de computeranalyses van de resultaten steun verkregen van Dr. J.M.H. Hermans (Rijksuniversiteit Leiden), Ir. S. Mey (EUR, afdeling Thoraxcentrum), Ir. A.F.M. Verbraak en Ing. J.R.C. Jansen (pathofysiologisch laboratorium van de afdeling Longziekten, resp. AZR en EUR).

De dierexperimenten werden uitgevoerd door Prof.Dr. A. Versprille met de voortreffelijke biotechnische assistentie van de Heer A. Drop. De kritische kanttekeningen, door Dr.Ir. W.A. van Duyl (afdeling Biologische en Medische Natuurkunde, EUR), Prof.Dr.Ir. J.E.W. Beneken en Prof.Dr. G. van den Brink gemaakt bij het eerste manuscript hebben

bijzonder veel bijgedragen aan de uiteindelijke vorm en inhoud van dit proefschrift.

Dr. C.H. Arkema, Dr. M.A.D.H. Schalekamp en Dr. J. Rohmer gaven elk toestemming om een figuur uit hun onderzoeken in het proefschrift op te nemen.

De audiovisuele dienst van de EUR verzorgde het merendeel van de grafieken en tekeningen.

De accuratesse en inzet van Mevrouw J.M. van Rijn-Engelfriet en Mevrouw M.A.V. Drahmann-Meijer zijn verantwoordelijk voor het typewerk en de lay-out.

### Curriculum Vitae

De auteur van dit proefschrift werd geboren op 13 juli 1936 te 's Gravenhage. Hij behaalde in 1953 het HBS B diploma. Daarna bezocht hij de HTS in Dordrecht waar hij in 1956 het diploma "Chemisch Technicus" behaalde.

Van juli 1956 tot november 1956 was hij in dienst van Philips N.V. te Eindhoven. Daarna werd de militaire dienstplicht vervuld van december 1956 tot september 1958. Na tot november 1959 in dienst geweest te zijn van de NV Philips (afdeling Metaalkunde, Nat. Lab.) trad hij in dienst van de afdeling mathematische antropobiologie van de R.U. te Leiden (hoofd Prof.Dr. J.G. Defares). Van juni 1962 tot januari 1963 was hij in dienst van de research-laboratoria van Dr. C. Janssen te Beerse (België). Van mei 1963 tot juni 1974 was hij in de technisch ambtenaren rangen werkzaam op het arbeidsfysiologisch laboratorium (hoofd H.W.H. Weeda, cardioloog) van de afdeling Longziekten (hoofd Prof.Dr. J. Swierenga) van de R.U. te Leiden.

De natuurkundestudie werd parallel aan zijn werkzaamheden aldaar uitgevoerd; het doctoraalexamen experimentele Natuurkunde werd in 1973 behaald.

Vanaf juni 1974 is hij in de rang van Wetenschappelijk Hoofd-medewerker werkzaam op het pathofysiologisch laboratorium (hoofd Prof.Dr. A. Versprille) van de afdeling Longziekten (hoofd Prof.Dr. C. Hilvering) van de Erasmus Universiteit te Rotterdam. Hij heeft aldaar de dagelijkse leiding over het longfunctielaboratorium. Naast het in het proefschrift beschreven onderzoek is hij betrokken bij beademingsonderzoek en onderzoek op verschillende terreinen van de longfunctie (bodyplethysmografie, ontwikkeling longfunctiemethoden).

De onderwijstaak bestaat onder andere uit het doceren van longfysiologie op een landelijke cursus inspanningsfysiologie voor medici,

op een intensive care opleiding voor verpleegkundigen en incidenteel op nascholingscursussen en voor tweede jaars medische studenten. Bovendien is hij lid van de commissie voor de opleiding van longfunctieassistenten.